



Newsletter numero 126 del 01.07.2013

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

- Efficacia del cerotto Qutenza® (capsaicina) 8%, nel trattamento del dolore neuropatico: risultati di una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati (Qutenza Clinical Trials Database)
- Efficacia e sicurezza di solifenacina e tamsulosina OCAS (oral controlled absorption system) in uomini con sintomi delle basse vie urinarie: risultati di uno studio di fase II dose-finding (SATURN)
- Uso di inibitori delle colinesterasi e rischio di infarto del miocardio e mortalità: uno studio di coorte nazionale in pazienti con demenza di Alzheimer
- Statine e condizioni muscolo-scheletriche, artropatie e lesioni
- Efficacia e sicurezza della somministrazione di acido zoledronico per 12 vs 4 settimane nel trattamento prolungato di pazienti affette da metastasi ossee di tumore della mammella (ZOOM): studio di Fase III, in aperto, randomizzato e di non inferiorità
- Saturazione di ossigeno ed outcome in nati pretermine: risultati dallo studio BOOST (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) II
- Rapido miglioramento dei sintomi della schizofrenia in seguito all'infusione di sodio nitro prussiato: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo
- Presente e futuro della terapia dell'infezione da Hepatitis C Virus (HCV)

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Rischio di infezione del circolo ematico in pazienti ospedalizzati sottoposti a terapia endovenosa con sistemi di rilascio aperti, point-of-care o chiusi
- Diagnosi di cancro al seno e sopravvivenza in donne con protesi mammaria a fini estetici: revisione sistematica e metanalisi di studi osservazionali
- Stabilire un prezzo per l'innovazione dei dispositivi medici: l'esempio dell'artroplastica totale del ginocchio

Efficacia del cerotto Qutenza® (capsaicina) 8%, nel trattamento del dolore neuropatico: risultati di una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati (Qutenza Clinical Trials Database)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il trattamento orale del dolore neuropatico prevede la somministrazione di antidepressivi, antiepilettici e analgesici oppioidi; tra i trattamenti topici figurano la lidocaina (crema o cerotto) e la capsaicina a basso dosaggio in crema e ad alto dosaggio come cerotto (Qutenza®). I trattamenti orali non presentano un buon riscontro in termini di riduzione del dolore, mentre i trattamenti topici a base di lidocaina (cerotto al 5%) e capsaicina (crema allo 0,025%-0,075%) forniscono una notevole riduzione del dolore rispetto al placebo ma, al tempo stesso, richiedono applicazioni frequenti che comportano spesso una mancata aderenza al trattamento da parte del paziente. Il cerotto a base di lidocaina, infatti, deve essere applicato per 12 ore al giorno, mentre la crema a base di capsaicina richiede almeno 4 applicazioni giornaliere.

Qutenza® è un cerotto ad elevate concentrazioni di capsaicina (8%); va applicato sulle zone dolenti e, dopo una singola applicazione di 30 o 60 minuti, fornisce il sollievo dal dolore anche per mesi. Al pari di altri trattamenti topici, Qutenza® presenta un buon profilo di sicurezza: gli eventi avversi, infatti, sono soprattutto locali, da lievi a moderati. Il farmaco è stato approvato negli USA per il trattamento del dolore neuropatico da nevralgia post-erpetica e in UE per il trattamento del dolore neuropatico periferico (eccetto che per i pazienti diabetici) (il farmaco è presente anche in Italia, con le stesse indicazioni, solo per uso ospedaliero, NdR).

E' stata condotta una meta-analisi degli studi clinici randomizzati, controllati e in doppio cieco, per poter definire meglio il profilo di efficacia del cerotto Qutenza®, nelle condizioni in cui è stato studiato, ossia nei pazienti affetti da nevralgia post-erpetica (postherpetic neuralgia - PHN) e neuropatia associata al virus HIV (HIV-AN), e trattati con le dosi approvate del cerotto a base di capsaicina (8%) o con cerotto di controllo (capsaicina 0,04%).

A tal fine, sono stati analizzati i dati dei singoli pazienti (individual patient data), contenuti nel Qutenza Clinical Trials Database, banca dati che contiene tutte le informazioni relative agli studi condotti con Qutenza®. In particolare, su un totale di 12 studi, 4 sono stati esclusi perché non controllati e non in cieco; mentre, degli 8 studi rimanenti, 1 è stato interrotto prematuramente a causa dell'arruolamento di soli 5 pazienti. Pertanto, sono stati inclusi nella meta-analisi un totale di 7 studi clinici, controllati, randomizzati e in doppio cieco. Cinque studi (C102, C108, C110, C116, C117) hanno arruolato pazienti affetti da PHN per un periodo di 12 settimane (fatta eccezione per C102, la cui durata è stata di 28 giorni); i restanti due studi (C107, C119) hanno arruolato pazienti affetti da HIV-AN per una durata totale di 12 settimane. I 7 studi clinici selezionati sono risultati adeguati alla meta-analisi poiché avevano in comune le seguenti caratteristiche: (1) utilizzo del cerotto Qutenza® (640 mcg/cm²; 8% w/w) come trattamento attivo e di un cerotto a basse concentrazioni di capsaicina (3,2 mcg/cm²; 0,04% w/w) come trattamento di controllo; (2) disegno dello studio simile; (3) stessa valutazione giornaliera del dolore, mediante la Numerical Pain Rating Scale (NPRS), una scala numerica soggettiva di 10 punti, in cui il punto 0 corrisponde ad assenza di dolore e il punto 10 al massimo dolore (nell'arco delle 24 ore precedenti).

L'analisi di efficacia è stata effettuata sulla popolazione intention to treat (ITT), includendo i pazienti che avevano ricevuto almeno un trattamento e che avevano riportato per almeno tre giorni il valore del NPRS al fine di poter calcolare il valore medio rispetto al basale. Il dosaggio di Qutenza® è stato determinato valutando la durata di applicazione del cerotto, che è indice della quantità di capsaicina assorbita dalla pelle. Per la maggior parte degli studi inclusi, l'endpoint primario di efficacia ha riguardato la variazione percentuale del valore medio degli NPRS rispetto al basale alla 2^a-12^a settimana (per lo studio C102 dal basale alla 2^a-4^a settimana). Tale variazione è stata, quindi, confrontata tra il gruppo in trattamento con Qutenza® ed il gruppo di controllo, utilizzando per l'analisi statistica il t-test, con un Intervallo di Confidenza (IC) del 95%. Sulla base della variazione percentuale del valore medio di intensità del dolore rispetto al basale, ogni soggetto è stato definito "responder" o "non responder". In particolare, i pazienti sono risultati "responder" quando la riduzione dell'intensità del dolore è risultata pari al 30%-50% rispetto al valore iniziale (es. se il paziente

presentava un valore iniziale pari a 7 e, alla fine dello studio, un valore medio di 3,5, la variazione percentuale era del 50% ed è stato, pertanto, considerato un "responder").

I 7 studi considerati nella meta-analisi hanno incluso complessivamente 2118 pazienti affetti da dolore neuropatico. Il 68,8% di questi (1458, di cui 1120 affetti da PHN e 338 affetti da HIV-AN) ha ricevuto il trattamento con Qutenza® o cerotto di controllo, con la durata di applicazione prevista di 60 minuti per il trattamento del PHN e di 30 minuti per il trattamento della HIV-AN. In particolare, 865 pazienti hanno ricevuto Qutenza® e 593 il cerotto di controllo. I pazienti affetti da PHN avevano un'età superiore a quelli affetti da HIV-AN (età media rispettivamente di 70,8 e 49,3 anni). La proporzione di uomini e donne negli studi PHN è risultata simile (47,4% vs 52,6%), mentre negli studi HIV-AN la percentuale di uomini è stata superiore (87,0% vs 13,0%). Inoltre, la percentuale di afroamericani è risultata più alta negli studi HIV-AN rispetto agli studi PHN (28,1% vs 3,5%); contrariamente, quella di pazienti caucasici è stata del 91,0% negli studi PHN e del 63,9% negli studi HIV-AN. Il BMI dei pazienti arruolati nei due gruppi di pazienti è risultato, peraltro, simile (27,8 per PHN e 28,6 per HIV-AN). È stata, inoltre, riscontrata tra i vari pazienti la contemporanea assunzione di un'ampia varietà di analgesici (oppioidi, FANS, antidepressivi, antiepilettici). Gli analgesici più comunemente usati sono stati gli oppioidi (52,4% nel gruppo HIV-AN vs 33,1% nel gruppo PHN), seguiti dagli antiepilettici (47,3% vs 35,9%) e dai FANS (24,9% vs 30,6%); inoltre, l'uso di antidepressivi ed oppioidi è risultato superiore tra i pazienti affetti da HIV-AN. Molti pazienti hanno assunto più di un farmaco contemporaneamente per il trattamento del dolore neuropatico (43,5% nel gruppo PHN vs 61,2% nel gruppo HIV-AN). Una percentuale di pazienti variabile tra il 3 e l'11% non ha terminato la terapia prevista (3% in C102 e 6-11% negli altri studi), così come una percentuale dallo 0% (C102) al 32% (C107) non ha ultimato la terapia con il cerotto di controllo. La percentuale di sospensioni nei bracci di controllo degli altri studi è stata pari al 6% (C108), 8% (C119), 9% (C116-C117) e 19% (C110).

La superiorità in termini di efficacia terapeutica del trattamento con Qutenza® rispetto al cerotto di controllo a basse dosi di capsaicina è stata confermata dai dati riguardanti la variazione percentuale dell'intensità del dolore dal basale alla 2^a-12^a settimana (30,7% nel gruppo Qutenza® vs 22,7% nel gruppo di controllo), con una differenza tra i due gruppi dell'8% (IC 95%: 4,6-11,5%; $p < 0,001$). L'efficacia di Qutenza® variava, nei vari studi, dal 24,2% al 37,4%, mentre quella del gruppo di controllo dal 3,7% al 32,8%. Le differenze tra i gruppi in trattamento in termini di variazione percentuale dal basale alla 2^a-12^a settimana (endpoint primario della meta-analisi) variava tra i vari studi da +29,4 (nello studio C102, a favore di Qutenza®) a -4,0 (nello studio C108, a favore del controllo). Dei 7 studi, 6 mostravano una differenza positiva, a favore di Qutenza® rispetto al controllo e in 3 la differenza è stata statisticamente significativa ($\alpha = 0,05$). Tuttavia, gli studi C108, C110 e C119 non hanno evidenziato la superiorità di Qutenza®, bensì hanno riportato una più alta risposta al trattamento di controllo (rispettivamente 28,2%, 32,8% e 19,8%).

La variazione percentuale dell'intensità del dolore in entrambi i gruppi è stata calcolata tenendo conto anche delle differenti caratteristiche dei pazienti (patologia, sesso, età, etnia, nonché uso concomitante di analgesici). Tale variazione è risultata leggermente più alta nei pazienti affetti da HIV-AN (11,3%; 3,6-19,0%) rispetto a quelli con PHN (7,9%; 4,0-11,8%), anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa. La riduzione del dolore è risultata simile tra due sessi (9,5%; 5,1-13,8% negli uomini vs 6,8%; 1,4-12,2% nelle donne) e tra differenti gruppi di età (dal 7,5% al 9,3%), fatta eccezione per un'apparente riduzione di efficacia nei pazienti più giovani (età 18-40 anni; 1,6%; da -18,1 a 21,3%). La differenza nella variazione percentuale è risultata, peraltro, simile tra i pazienti caucasici (8,1%; 4,4-11,8%), afroamericani (11,0%; da -2,1 a 24,1%) e di altre etnie (9,3%; da -7,3 a 25,9%), ma è stata negativa in un piccolo gruppo di 15 pazienti asiatici (-21,4%; da -45,5 a 2,8%). Infine, la differenza è risultata più alta nel gruppo di pazienti che non assumeva analgesici concomitanti rispetto al gruppo di pazienti che ne assumeva (13,9% vs 6,7%).

La proporzione di pazienti che ha mostrato una riduzione nell'intensità del dolore del 30% ("responder al 30%") è stata del 44% nel gruppo trattato con Qutenza® contro il 34% nel gruppo di controllo. La riduzione del 50% ("responder al 50%") è stata, invece, riscontrata nel 28% del primo gruppo contro il 22% del secondo. Paragonati al gruppo di controllo, i pazienti trattati con Qutenza® mostravano una possibilità superiore di 1,31 volte e di 1,30 volte di avere una riduzione del dolore rispettivamente del 30% o 50%. Dei pazienti affetti da PHN, il 46% di quelli trattati con Qutenza® ha mostrato una risposta del 30%, contro il 36% del

gruppo di controllo. La riduzione del 50% è stata osservata, invece, rispettivamente nel 30% e 23% dei due gruppi. I pazienti affetti da PHN e trattati con Qutenza® mostravano una probabilità superiore di 1,27 e 1,32 volte di avere una riduzione del dolore del 30% o 50%. Dei pazienti affetti HIV-AN, il 41% di quelli trattati con Qutenza® ha mostrato una riduzione del dolore del 30% contro il 24% del gruppo di controllo. La riduzione del 50% è stata, invece, osservata nel 24% e 19% dei due gruppi. La probabilità di riduzione del dolore del 30% e 50% nei i pazienti trattati con Qutenza® è stata, superiore rispettivamente di 1,71 e di 1,36 volte al gruppo di controllo.

In conclusione, la meta-analisi condotta ha confermato l'efficacia del cerotto Qutenza®, contenente capsaicina all'8%, nel ridurre il dolore neuropatico, dopo una singola applicazione. Tale beneficio è perdurato per alcuni mesi nel 45% dei pazienti affetti da PHN e nel 42% dei pazienti con HIV-AN.

La percentuale di pazienti "responder" ha confermato la superiorità di Qutenza® nel gruppo di pazienti affetti da PHN (Risk Ratio, RR per una riduzione del 50%: 1,32; 1,08-1,62), mentre nei pazienti affetti da HIV-AN tale percentuale è risultata numericamente ma non statisticamente significativa (RR: 1,36; 0,84-2,21).

La somministrazione di un farmaco attivo anche nel gruppo di controllo (capsaicina allo 0,075%) ha permesso a questi pazienti di ottenere un sollievo dal dolore neuropatico. L'utilizzo di tale formulazione, infatti, con un'efficacia superiore di 1,59 volte (1,20-2,11) rispetto ad un qualsiasi placebo inattivo, ha comportato una minima differenza con il trattamento attivo (Qutenza®), così come confermato dai dati di 2 studi (C110 e C119) inclusi nella meta-analisi. Tra i pazienti trattati con Qutenza®, l'1% ha interrotto prematuramente l'applicazione del cerotto per la comparsa di reazioni avverse. Tali reazioni, che si sono presentate in almeno il 5% dei pazienti trattati con il farmaco in studio e in percentuale superiore rispetto al gruppo di controllo, sono state eritema e dolore, prurito e papule nella sede di applicazione. La maggior parte di tali reazioni è risultata transitoria e di entità da lieve a moderata. Nei pazienti trattati con Qutenza® è stato osservato, durante l'applicazione del cerotto, un aumento transitorio del dolore, che è scomparso dopo rimozione dello stesso. Inoltre, nonostante gli studi sul dolore vietino l'uso contestuale di altri farmaci analgesici (studi di monoterapia), l'uso concomitante di altri analgesici, durante lo studio in questione, non ha diminuito la possibilità di evidenziare differenze tra i gruppi a confronto.

Infine, Qutenza® è il solo trattamento approvato per il dolore neuropatico che ha mostrato efficacia nei pazienti affetti da HIV-AN. Occorrono, tuttavia, ulteriori studi volti a confermare le differenze in termini di efficacia di Qutenza® riscontrate nei sottogruppi di pazienti analizzati in tale meta-analisi.

Parole chiave: capsaicina, dolore neuropatico, meta-analisi.

Conflitti d'interesse: Lo studio è stato finanziato da Astellas Pharma Global Development.

Bibliografia

Joy Mou et al. Efficacy of Qutenza® (Capsaicin) 8% Patch for Neurupathic Pain: A Meta-Analysis of the Qutenza Clinical Trial Databases. PAIN (2013).

Efficacia e sicurezza di solifenacina e tamsulosina OCAS (oral controlled absorption system) in uomini con sintomi delle basse vie urinarie: risultati di uno studio di fase II dose-finding (SATURN)

A cura della Dott.ssa Serena Bodei

I sintomi delle basse vie urinarie (LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms) includono sintomi di svuotamento e di riempimento vescicale e sintomi post-minzionali. Negli uomini sono generalmente associati ad una iperplasia prostatica benigna (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) o ad altra ostruzione prostatica benigna. Nonostante l'alta prevalenza di sintomi di riempimento negli uomini con LUTS, i sintomi generalmente sono poco trattati. Da un'analisi su

>7.2 milioni di pazienti americani, di età >45 anni, con vescica iperattiva, la terapia farmacologica è stata prescritta al 17,1% degli uomini rispetto al 28,6% delle donne ($p<0,001$). I farmaci α -bloccanti in monoterapia sono generalmente considerati come I linea nelle forme moderate-severe di LUTS. Tuttavia, il controllo dei sintomi con il solo α -bloccante è variabile, soprattutto nelle forme con sintomi di riempimento e le linee guida attuali della Società Europea di Urologia suggeriscono l'associazione con un antimuscarinico.

Scopo dello studio è quello di valutare, nel trattamento di uomini con LUTS, la combinazione di solifenacina, un antimuscarinico (m3) con tamsulosina (α 1-bloccante) vs α 1-bloccante da solo.

Lo studio SATURN è uno studio di fase II, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato vs placebo, multicentrico, che prevedeva la somministrazione di solifenacina (in tre dosi diverse) e tamsulosina (ad una dose fissa) in uomini che presentavano LUTS associati a BPH. Questo studio è stato condotto in 102 centri di 17 Stati europei.

Sono stati screenati 1163 uomini con LUTS, di questi ne sono stati arruolati 1079 (uomini >45 anni a cui erano stati diagnosticati LUTS sia con sintomi di svuotamento vescicale che di riempimento) ed infine randomizzati 937. Tutti i gruppi presentavano caratteristiche basali simili. I pazienti inclusi in un'analisi post-hoc avevano al basale sintomi di svuotamento simili alla popolazione complessiva, ma presentavano alti livelli di sintomi di riempimento, come si poteva osservare da una maggiore frequenza ed urgenza.

I criteri di inclusione erano rappresentati da IPSS* (International Prostate Symptoms Score) ≥ 13 , una Q_{max} (portata urinaria massima) di 4-15 ml/s, con un volume di minzione durante il flusso libero ≤ 120 ml. I pazienti sono stati esclusi se avevano un residuo post-minzionale >200 ml, un'infezione sintomatica del tratto urinario, storia o diagnosi di condizioni urinarie specifiche (inclusa la ritenzione urinaria) e precedente intervento chirurgico al collo vescicale o alla prostata.

Dopo aver seguito un periodo di 2 settimane con placebo, i pazienti sono stati randomizzati (2:4:4:4:4:1:1:1) a ricevere placebo, monoterapia con tamsulosina OCAS (OCAS, oral controlled absorption system) 0,4 mg, con solifenacina 3, 6 o 9 mg più tamsulosina OCAS 0,4 mg o monoterapia con solifenacina alle stesse dosi usate con tamsulosina.

L'endpoint primario era rappresentato dal cambiamento dal basale dell'IPSS totale alla fine del trattamento. Dai risultati ottenuti si è osservato che, in tutti i gruppi, la riduzione era piccola e simile al placebo, senza differenze significative tra i gruppi di combinazioni e tamsulosina OCAS da solo. Non sono stati trovati inoltre ulteriori benefici in seguito all'aumento della dose di solifenacina combinata con tamsulosina OCAS.

L'endpoint secondario era il cambiamento dal basale alla fine del trattamento, dell'IPSS nelle sotto-scale di valutazione dei sintomi di svuotamento e di riempimento, variabilità del diario minzionale (minzione frequente, episodi di urgenza con PPIUS** di grado 3 o 4, episodi di incontinenza e volume medio di svuotamento per minzione) e valutazione della qualità di vita, QoL (indice IPSS-QoL e PPBC^S). Sono stati osservati miglioramenti nel diario minzionale con l'utilizzo di solifenacina in monoterapia vs placebo e con combinazioni di solifenacina e tamsulosina OCAS vs placebo e con il solo tamsulosina OCAS. Inoltre, alla fine del trattamento, si è osservata la diminuzione dal basale della frequenza di minzione e dello score totale di frequenza e urgenza (TFUS, Total Urgency and Frequency Score), e l'aumento del volume di svuotamento per minzione era significativamente maggiore con dosi crescenti di solifenacina e tamsulosina OCAS vs tamsulosina OCAS (slope dose-risposta: -0,07, $p=0,0008$; -0,15, $p=0,044$; 2,84, $p<0,0001$).

Lo studio aveva rigorosi criteri di inclusione per sintomi di svuotamento, ma non per sintomi di riempimento, inoltre, metà di questi pazienti presentava solamente sintomi minori di riempimento (<1 episodio di urgenza/24h, grado PPIUS 3/4, o <8 minzioni/24h) e non avevano ulteriori benefici con la terapia combinata rispetto alla monoterapia con tamsulosina OCAS. Al contrario, il sottogruppo di pazienti con sintomi di riempimento con ≥ 2 episodi di urgenza/24h (grado PPIUS 3/4) e ≥ 8 minzioni/24h hanno dimostrato miglioramenti nei parametri di riempimento in seguito a trattamento con solifenacina più tamsulosina OCAS vs tamsulosina OCAS. Sono stati osservati significativi miglioramenti nell'IPSS di riempimento, nel numero di episodi di urgenza, nella frequenza e nel volume di minzione e TUFS. Confrontando i

risultati, si è osservato che il trattamento combinato era associato ad un miglioramento nell'IPSS totale, ma non in quello di riempimento.

La terapia combinata è stata ben tollerata e gli effetti avversi sono stati lievi o di moderata intensità. In tutti i gruppi con solifenacina (sia in monoterapia che con tamsulosina OCAS) i più comuni eventi avversi sono stati secchezza delle fauci [in 47 pazienti (8,8%) nel gruppo con terapia combinata; in 4 (2,3%) nel gruppo con monoterapia con tamsulosina OCAS; in 8 (6,2%) con monoterapia con solifenacina e in nessuno con il placebo] e stipsi.

Il volume post-minzionale medio è risultato aumentato, anche se in modo clinicamente irrilevante, con dosi crescenti di solifenacina, sia da sola che in combinazione. Tuttavia, le differenze tra le diverse dosi di solifenacina erano meno pronunciate nei gruppi con terapia combinata rispetto a quelli in monoterapia. L'incidenza di ritenzione urinaria è stata bassa in tutti i gruppi e non sono state rilevate differenze tra i diversi gruppi di trattamento.

In questo studio, la terapia combinata non è risultata associata ad ulteriori e significativi benefici nell'IPSS totale rispetto alla monoterapia con tamsulosina OCAS, mentre sono stati osservati miglioramenti per specifiche variabili del diario minzionale, in particolare nella frequenza di minzione e nel volume di svuotamento. Tutte e tre le dosi di solifenacina unite a tamsulosina OCAS sono state ben tollerate. I risultati più interessanti si sono visti nelle post-hoc analysis in pazienti con ≥ 2 episodi di urgenza/24h (grado PPIUS 3/4) e ≥ 8 minzioni/24h. Nonostante i criteri di inclusione, solo il 40% degli uomini aveva gravi sintomi di riempimento, tali da giustificare l'aggiunta di un antimuscarinico alla monoterapia con α -bloccante. Questo sottogruppo mostrava maggiori miglioramenti nel IPSS totale con la terapia combinata, soprattutto con le due dosi più alte di solifenacina.

Lo studio SATURN ha diverse limitazioni: 1) la monoterapia con solifenacina non è adeguata per i pazienti trattati; 2) i risultati incoraggianti del sottogruppo di analisi dovrebbero essere interpretati con cautela, in seguito alla loro natura post-hoc e alle piccole dimensioni del campione e dovranno essere confermati in uno studio con una popolazione di pazienti sia con sintomi di svuotamento che di riempimento.

La combinazione di solifenacina e tamsulosina OCAS, paragonata a tamsulosina OCAS, non è associata ad ulteriori benefici su IPSS nella popolazione totale di pazienti con LUTS. Sono stati invece osservati miglioramenti per specifiche variabili del diario minzionale, in particolare nella frequenza di minzione e nel volume di svuotamento.

Questa combinazione risulta essere significativamente più efficace rispetto a tamsulosina ed era ben tollerata nel sottogruppo di uomini con LUTS che avevano sia sintomi di svuotamento che di riempimento da moderati a severi, come visto nella post-hoc analysis. La terapia combinata con 6 o 9 mg di solifenacina e tamsulosina OCAS sembrava avere la miglior efficacia ed il miglior profilo di sicurezza e queste dosi sono state ulteriormente valutate nello studio di fase III NEPTUNE.

Nell'editoriale di accompagnamento si sottolinea che gli attuali nomogrammi sono poco utili se i sintomi di svuotamento sono di natura ostruttiva o dovuti ad una minore attività del muscolo detrusore, e non possono prevedere i risultati del trattamento per LUTS sia di svuotamento che di riempimento. Lo scopo finale sarebbe quello di massimizzare i benefici derivanti dall'aumento dei farmaci per LUTS ed ottimizzare la crescente ricerca sulla patofisiologia e nei meccanismi d'azione, portando ad un farmaco più efficiente, a misura del paziente.

Parole chiave: LUTS, solifenacina, tamsulosina.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato finanziato da Astellas Pharma Europe B.V. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Van Kerrebroeck P, et al. Efficacy and Safety of Solifenacin Plus Tamsulosin OCAS in Men with Voiding and Storage Lower Urinary Tract Symptoms: Results from a Phase 2, Dose-finding Study (SATURN). Eur Urol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.031>
Apostolidis A. Male Lower Urinary Tract Symptoms: A Riddle Waiting to Be Solved. Eur Urol 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.041>.

Note:

*IPSS, International Prostate Symptoms Score. Test utilizzato a livello internazionale per classificare i numerosi e differenti sintomi che accompagnano un ingrossamento della prostata (0–7 punti: sintomatologia da assente a media; 8–19 punti: sintomatologia media; 20–35 punti: sintomatologia grave).

**PPIUS, Patient Perception of Intensity of Urgency Scal. Questionario a 5 punti utilizzato per giudicare l'urgenza che precede ogni minzione, con episodi che vanno da 0 a 4 (0, nessuna urgenza; 1, urgenza leggera; 2, urgenza moderata; 3, urgenza grave; 4 incontinenza da urgenza).

[§]PPBC, Patient Perception of Bladder Condition. E' uno strumento a 6 punti utilizzato per valutare le condizioni generali della vescica, i pazienti vengono chiamati a rispondere sui loro sintomi con numeri che vanno da 1 (non mi causa nessun problema) a 6 (mi causa diversi e gravi problemi)

Uso di inibitori delle colinesterasi e rischio di infarto del miocardio e mortalità: uno studio di coorte nazionale in pazienti con demenza di Alzheimer

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Le malattie cardiovascolari sono una delle principali cause di decesso a livello mondiale, oltre a rappresentare per la sanità pubblica una spesa in continua crescita, a causa dell'invecchiamento della popolazione. Nonostante si sia consapevoli dei fattori di rischio e della disponibilità di farmaci efficaci, la mortalità per un evento cardiovascolare resta 5 volte maggiore tra la popolazione 55 anni con almeno due fattori di rischio rispetto ai pari età senza fattori di rischio. Sarebbe quindi interessante riuscire ad identificare nuovi farmaci con un meccanismo d'azione diverso da quelli già disponibili. L'impiego degli inibitori delle colinesterasi (Cholinesterase Inhibitors, ChEi: donepezil, rivastigmina e galantamina) nella demenza di Alzheimer lieve-moderata trova il suo razionale nell'inibizione dell'enzima inattivatore dell'acetilcolina, acetilcolina-esterasi, che causa un aumento di concentrazione di acetilcolina nello spazio intersinaptico. Oltre agli effetti sulla funzionalità cognitiva, questi farmaci presentano proprietà vagotoniche ed anti-infiammatorie particolarmente importanti per quanto riguarda la funzionalità cardiovascolare

Il presente studio ha avuto lo scopo di valutare l'associazione tra uso di inibitori delle colinesterasi e rischio ritardato di infarto del miocardio e mortalità in una coorte di pazienti svedesi con diagnosi di demenza di Alzheimer.

Come fonte dei dati dello studio sono state utilizzate alcune banche dati amministrative e sanitarie svedesi: lo Swedish Dementia Registry (SveDem), un registro online istituito nel 2007 che include i dati, suddivisi per contea e municipalità, relativi ai pazienti con nuova diagnosi di demenza di Alzheimer e le loro caratteristiche incluse età, sesso, fattori ereditari, BMI, condizioni di vita, valutazione della funzione cognitiva con il Mini-Mental State Evaluation (MMSE), dettaglio dell'analisi diagnostica, trattamento farmacologico e assistenza; lo Swedish National Patient Register (NPR), che include tutte le diagnosi effettuate ai pazienti in cura secondaria (dal 1998) e primaria (dal 2001); il National Register for Prescribed and Expedited Drugs (NDR), contenente dati di prescrizioni e spedizioni farmaceutiche svedesi dal 2005. Nel periodo maggio 2007–dicembre 2010 sono stati identificati dallo SveDem 7073 pazienti con nuova diagnosi di demenza di Alzheimer in accordo ai criteri diagnostici ICD-10. Quasi tutti i pazienti della coorte (98%) aveva eseguito il MMSE, l'84% un esame neurofisiologico esteso, il 96% esami di laboratorio, l'87% un esame TAC e solo il 6% aveva eseguito una RMN. In base ad un codice di sicurezza univoco, identificativo dell'assistito, a questi pazienti sono stati correlati, all'inizio e durante tutto lo studio, le diagnosi mediche di infarto del miocardio (codice ICD-10=121.x), angina pectoris (120.x) e ictus ischemico (163.x) e le prescrizioni farmaceutiche di farmaci ChEi (codice ATC=N06DA), antidepressivi (N06A), neurolettici (N05A), antiipertensivi (C03, C07, C08, C09) e antidiabetici (A10) dal NDR. Gli eventuali decessi che si sono verificati nel periodo di studio all'interno della coorte sono stati selezionati dal NPR. La fine del follow-up coincideva con il 31 dicembre 2010, la data di emigrazione, la data di decesso, o la data di infarto del miocardio, quando è stato valutato come outcome. Sono state condotte diverse analisi di sensibilità per avvalorare i risultati ottenuti dalle analisi primarie. Considerate le differenze delle caratteristiche dei pazienti al basale tra quelli in trattamento con un ChEi e il resto della coorte, le analisi sono state ristrette a diversi sottogruppi in base a età, sesso, pregressa malattia cardiovascolare, funzione cognitiva, uso di

antiipertensivi e diagnosi di demenza mista. In seguito, è stata condotta un'analisi caso-controllo all'interno della coorte totale in cui ogni controllo (paziente senza alcuna prescrizione di ChEi) è stato appaiato ad un caso (paziente con almeno una prescrizione di ChEi) in base allo stesso propensity score. Questo punteggio è stato calcolato considerando le variabili sesso, età, tipo di demenza diagnosticata, funzione cognitiva, tipo di residenza, assistenza domiciliare, infarto del miocardio pregresso, ictus, angina pectoris, uso di antiipertensivi, di antidepressivi, neurolettici e antidiabetici. In ultimo, è stato introdotto nell'analisi l'uso di memantina, per valutare se anche questo farmaco, antagonista recettoriale dell'NMDA indicato per la demenza di Alzheimer da moderata a grave, possa essere associato a infarto del miocardio o decesso.

Dei 7073 pazienti identificati con demenza di Alzheimer, di entrambi i sessi e con età media di 78,9 anni, il 73% (n=5159) aveva ricevuto almeno una prescrizione di ChEi, con un intervallo di tempo medio tra la prima e l'ultima prescrizione pari a 495 giorni. Rispetto al resto della coorte, i pazienti in trattamento erano più frequentemente donne (64% vs 61%), più giovani (77,5 vs 82,5 anni), avevano ottenuto un punteggio più alto al MMSE (22,2 vs 19,5), vivevano in casa da soli senza assistenza domiciliare e meno frequentemente avevano una pregressa malattia cardiovascolare. Nell'analisi caso-controllo, dopo matching per propensity score, le differenze delle caratteristiche dei due gruppi erano solo marginali e non significative. Nei pazienti trattati con ChEi sono stati osservati 74 infarti del miocardio e 427 decessi durante un periodo di follow-up medio di 571 giorni a fronte di 42 infarti del miocardio e 329 decessi nel resto della coorte (n=1914). L'analisi di sopravvivenza corretta per tutti i fattori di confondimento ha indicato che i pazienti trattati con un ChEi presentano una riduzione significativa del 34% del rischio di infarto del miocardio o decesso (outcome composito) rispetto a quelli non trattati (Hazard Ratio, HR 0,66; 0,56-0,78). L'utilizzo di ChEi è risultato un fattore protettivo anche relativamente ai singoli outcome, infarto del miocardio (HR 0,62, 0,40-0,95), decesso (HR 0,64, 0,54-0,76) e mortalità cardiovascolare (HR 0,74, 0,57-0,97). Altri fattori significativamente protettivi ($p < 0,05$) per l'infarto del miocardio e il decesso emersi dalle analisi sono stati la più giovane età, il sesso femminile, il punteggio alto di MMSE, il condurre una vita quotidiana a casa senza assistenza domiciliare, l'assenza di disturbi cardiovascolari e ictus e il non uso di farmaci antiipertensivi. Quando le analisi sono state corrette anche per le misure di peso e altezza, disponibili solo in un sottogruppo di 4841 pazienti, il rischio non cambiava indicando che queste misure non rappresentano fattori di confondimento. Le dosi di ChEi sono state categorizzate in bassa: donepezil 5 mg, rivastigmina 3 mg e galantamina 8 mg; in media: rivastigmina 4,5-6 mg e galantamina 16 mg; in alta: donepezil 10 mg, rivastigmina 6 mg e galantamina 24 mg. Valutando gli eventi in base alla dose di ChEi utilizzata, rispetto ai soggetti non trattati, è emerso un trend in diminuzione del rischio composito di infarto del miocardio e mortalità all'aumentare della dose di trattamento ($p = 0,001$), con il rischio più basso tra quelli che ricevevano dosi più alte (HR 0,52, 0,42-0,65). La dose più alta era associata anche ad una riduzione del rischio di infarto del miocardio del 65% rispetto al non utilizzo (HR 0,35, 0,19-0,64) e di decesso del 46% (HR 0,54, 0,43-0,67). Tali risultati sono stati significativamente confermati dalle diverse analisi di sensibilità, sia quella stratificata per i diversi sottogruppi in base alle caratteristiche basali sia quella di appaiamento caso-controllo per propensity score. Infine, la memantina non ha presentato alcun effetto protettivo sugli outcome in studio.

Lo studio dimostra che l'uso di ChEi in pazienti con demenza di Alzheimer è associato ad una riduzione del rischio di infarto del miocardio e mortalità. Tale effetto protettivo è più evidente a dosi più elevate di farmaco ed è indipendente da età, sesso, funzione cognitiva, presenza di pregressa malattia cardiovascolare e tipo di demenza diagnosticata.

I risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni, legate alla natura dello studio osservazionale. Le marcate differenze delle caratteristiche basali tra gli utilizzatori e i non utilizzatori potrebbe indicare la presenza di possibili confondenti per indicazione d'uso. Gli individui più sani, infatti, sono esposti ad una maggiore probabilità di essere trattati con ChEi. Inoltre, è ipotizzabile che i pazienti in trattamento con ChEi possano essere sottoposti a maggiori cure mediche in seguito alla diagnosi di demenza. Inoltre, non si può escludere la presenza di fattori confondenti non misurabili, come l'uso di statine, e di bias di misclassificazione dei casi, poiché l'accuratezza dei registri NPR e SveDem non è stata validata.

I risultati di questo studio osservazionale richiedono quindi di essere validati in uno studio clinico sperimentale, per aumentarne l'evidenza.

Parole chiave: inibitori delle colinesterasi, infarto del miocardio, mortalità, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Nordström P, et al. The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction and death: a nationwide cohort study in subject with Alzheimer's disease. Eur Heart J 2013 Jun 4 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/eh182.

Statine e condizioni muscolo-scheletriche, artropatie e lesioni

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Le statine sono farmaci che agiscono legando l'enzima idrossimetilglutaril-CoA reduttasi con inibizione della sintesi del colesterolo endogeno. Tali farmaci hanno dimostrato di ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare. Tuttavia, l'intero spettro di eventi avversi (AE) muscolo-scheletrici correlati all'uso di statine è ancora sconosciuto. Gli AE muscolo-scheletrici associati all'uso di statine includono un'ampia gamma di presentazioni cliniche quali mialgie, debolezza e crampi muscolari, rabdomiolisi, malattie muscolari autoimmuni e patologie tendinee. Tuttavia, alcuni autori hanno postulato che le proprietà antiinfiammatorie delle statine possano avere effetti favorevoli nel trattamento dell'osteoartrite. Questi dati contrastanti suggeriscono la necessità di una definizione standard per gli AE muscolo-scheletrici associati all'uso di statine.

Obiettivo di questo studio è stato esaminare se l'uso di statine si associ a condizioni muscolo-scheletriche, incluse artropatie e lesioni, in una coorte di utilizzatori e non utilizzatori di statine afferenti al sistema sanitario militare statunitense.

Lo studio è stato disegnato come studio retrospettivo di coorte. Sono stati arruolati militari in servizio attivo (17,1%), i veterani e le loro famiglie (82,9%). I dati sono stati estratti dall'archivio M2 (Military Health System Management Analysis and Reporting Tool), che contiene informazioni relative a tutti i sistemi sanitari militari degli USA. Lo studio è stato suddiviso in 2 periodi: un periodo al basale: dal 1 ottobre 2003 al 30 settembre 2005 e uno di follow-up: dal 1 ottobre 2005 al 1 marzo 2010. I soggetti eleggibili per lo studio dovevano rispondere ai seguenti criteri di inclusione: età compresa tra 30 e 85 anni, essere iscritti in Tricare Prime/Plus Area Multi-market San Antonio (sistema di trattamento sanitario offerto a strutture militari selezionate), aver effettuato almeno 1 visita ambulatoriale durante il periodo di riferimento e 1 visita ambulatoriale durante il periodo di follow-up, con almeno una prescrizione del farmaco durante il periodo basale. Sono stati esclusi dallo studio tre gruppi di soggetti: 1) pazienti con traumi o ustioni (definiti secondo i codici ICD-9-CM, Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification)*, e in particolare per i pazienti ustionati sono stati utilizzati i codici AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) Clinical Classification Software**; 2) pazienti che avevano iniziato il trattamento con statine dopo il 30 settembre 2005; 3) pazienti che avevano praticato un trattamento con statine per un periodo inferiore a 90 giorni durante il periodo di studio. Gli utilizzatori di statine sono stati definiti come i soggetti che avevano ricevuto una prescrizione di statina per un periodo complessivo di almeno 90 giorni dal 1 ottobre 2004 al 30 settembre 2005. I non utilizzatori sono stati i soggetti che non avevano ricevuto una prescrizione di statina durante il periodo in studio. Durante il periodo di follow-up, il verificarsi di un evento ICD-9-CM previsto è stato considerato come un evento sia per i pazienti ricoverati sia per quelli ambulatoriali. Sono stati utilizzati gruppi di diagnosi pre-specificati per definire le patologie muscolo-scheletriche: 1) diagnosi di malattia muscolo-scheletrica gruppo 1 (Msk1) che ha incluso i codici ICD-9-CM come indicati nella sezione delle malattie muscolo-scheletriche. È stata utilizzata una definizione ampia per la diagnosi delle malattie muscolo-scheletriche, al fine di poter acquisire tutti i possibili eventi avversi muscolo-scheletrici, poiché gli studi disponibili presentavano un certo grado di eterogeneità; 2) diagnosi di malattia muscolo-scheletrica gruppo 1a (Msk1a): rappresenta un sottogruppo di Msk1 che ha incluso tutti i codici ICD-9-CM in AHRQ Clinical Classification Software indicativi delle

patologie degenerative delle articolazioni e patologie correlate (artropatie); 3) diagnosi di malattie muscolo-scheletriche gruppo 1b (Msk1b): rappresenta un sottogruppo di Msk1 che ha incluso tutti i codici ICD-9-CM in AHRQ Clinical Classification Software per lesioni muscolo-scheletriche; 4) diagnosi di malattia muscolo-scheletrica gruppo 2 (Msk2): ha incluso i codici ICD-9-CM che erano stati validati in altri studi di valutazione del dolore muscolo-scheletrico in relazione a farmaci. Le comorbidità dei pazienti sono state identificate utilizzando il Charlson Comorbidity Index^S, calcolato utilizzando il metodo di Deyo. Utilizzando il propensity score match (PSM)[#], sono stati appaiati i soggetti utilizzatori di statine con i non utilizzatori con simili caratteristiche, utilizzando 42 variabili che comprendevano le caratteristiche al basale: età, sesso, comorbidità, punteggio del Charlson Comorbidity Index; presenza di artropatia; presenza di lesioni muscolo-scheletriche; utilizzo dei servizi sanitari e utilizzo delle seguenti classi di farmaci: β -bloccanti, diuretici, calcio antagonisti, ipolipemizzanti non-statine, ACE-inibitori e sartani, ipoglicemizzanti orali, aspirina, FANS, SSRI, corticosteroidi sistemici, antipsicotici, sedativi ed antidepressivi triciclici. Per l'analisi primaria è stato determinato il rischio di condizioni muscolo-scheletriche in pazienti utilizzatori e non utilizzatori di statine. Per l'analisi secondaria sono stati determinati gli outcome misurati nelle 2 coorti. Nel totale della popolazione sono stati valutati gli outcome utilizzando un modello di regressione lineare con aggiustamenti per potenziali fattori di confondimento. È stata effettuata anche un'analisi di sensibilità: nella coorte con un episodio muscolo-scheletrico sono stati esclusi i pazienti con pre-esistente patologia correlata a osteoartrite o lesioni al basale (Msk1a e Msk1b). Per la partecipazione allo studio sono stati identificati 59.365 soggetti, di cui 13.116 sono stati esclusi: 2.124 per trauma o ustioni; 10.476 poiché avevano assunto statine dopo il 30 settembre 2005; 516 poiché avevano assunto statine per un periodo <90 giorni. I restanti 46.249 pazienti erano, rispettivamente, utilizzatori di statine: 13.626 e non utilizzatori di statine: 32.623. Le statine prescritte sono state: simvastatina (73,5%), atorvastatina (17,4%), pravastatina (7%), rosuvastatina (1,7%) e fluvastatina o lovastatina (0,24%). La media (deviazione standard) cumulativa della durata di utilizzo della statina è stata 1.698 (663) giorni. Approssimativamente il 34% degli utilizzatori di statine aveva una prescrizione a dosaggio massimale (simvastatina 80 mg/die, pravastatina 80 mg/die, atorvastatina 80 mg/die, rosuvastatina 40 mg/die). Poiché durante lo studio i pazienti utilizzatori di statine hanno ricevuto prescrizioni per diverso tipo e dosaggio, è stato calcolato il farmaco cumulativo per anno e la dose simvastatina/equivalente per ciascun paziente. Utilizzando il PSM, è stata trovata una corrispondenza tra 6.967 utilizzatori di statine e 6.967 non utilizzatori. Nella coorte PSM, gli utilizzatori di statine avevano un più alto OR per Msk1 (tutte le patologie muscolo-scheletriche: OR=1,19; IC 95% CI, 1,08-1,3), Msk1b (lussazione/sforzo muscolare/distorsione: 1,13; 1,05-1,21) e Msk2 (dolore muscolo-scheletrico: 1,09; 1,02-1,18), ma non per Msk1a (osteoartrite/artropatia: 1,07; 0,99-1,16). L'analisi di regressione logistica è stata ripetuta utilizzando gli anni cumulativi di utilizzo di simvastatina come variabile indipendente, invece dell'uso di statine. Gli anni di utilizzo di simvastatina non sono stati un indice predittivo significativo di nessuno degli outcome misurati. Per l'analisi secondaria è stata considerata la coorte di 33.527 pazienti senza comorbidità: 6.119 utilizzatori di statine e 27.408 non utilizzatori. L'OR aggiustato per l'analisi secondaria è risultato più alto per gli utilizzatori di statine. Nella coorte con un episodio muscolo-scheletrico, 5.692 erano utilizzatori di statine e 16.888 erano non utilizzatori. L'incidenza di outcome muscolo-scheletrici negli utilizzatori di statine e nei non utilizzatori è stato per Msk1, 80,0% vs 72,0% (p<0,001); Msk1a, 61,0% vs 52,6% (p=0,03); Msk1b, 25,2% vs 28,2% (p<0,001); e Msk2, 62,9% vs 55,8% (p=0,03). L'OR aggiustato è risultato consistentemente più alto per gli utilizzatori di statine in entrambe le analisi di sensibilità.

Lo studio presenta diverse limitazioni: 1) sono stati utilizzati i codici ICD-9-CM per identificare le caratteristiche di base e gli eventi avversi correlati all'uso di statine e questo ha potuto determinare una perdita di sensibilità per quelle variabili quali il fumo e l'obesità; 2) non tutti i codici utilizzati nei gruppi di diagnosi sono stati validati: i codici delle diagnosi di gruppo Msk1 non sono stati validati così come gli AE correlati all'uso di statine, al contrario, i codici di diagnosi di gruppo Msk2 sono stati validati per dolore muscolo-scheletrico associato al farmaco; 3) non è stata effettuata un'analisi time-to-event per comparare il rischio di eventi avversi.

L'uso di statine è stato associato ad un incremento della probabilità di diagnosi di condizioni

muscolo-scheletriche, artropatie e lesioni. Ulteriori studi randomizzati e studi prospettici su larga scala, in particolare su soggetti fisicamente attivi, sono necessari per ottenere una valutazione completa del rapporto rischio/beneficio di un trattamento con statine.

Parole chiave: statine, patologie muscolo-scheletriche, studio retrospettivo di coorte.

Conflitto di interesse: uno degli autori è consulente e ha ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici: Ishak Mansi, et al. Statins and Musculoskeletal Conditions, Arthropathies, and Injuries. JAMA Intern Med. online published June 3, 2013; doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6184.

Note:

*ICD-9-CM: rappresenta un sistema di classificazione che organizza le malattie e i traumatismi in gruppi sulla base di criteri definiti. Consente la rilevazione, analisi, interpretazione e comparazione dei dati di mortalità e morbosità e il loro confronto nel tempo e nello spazio tramite la traduzione delle diagnosi delle malattie e altri problemi sanitari in codici (alfa) numerici in modo da consentirne l'utilizzo per fini epidemiologici e di gestione delle politiche in campo sanitario.

**AHRQ Clinical Classifications Software: sviluppato presso l'Agenzia per la Ricerca Sanitaria e Qualità è un supporto per il raggruppamento di diagnosi e procedure per la gestione di categorie numeriche clinicamente significative; offre ai ricercatori la possibilità di effettuare dei raggruppamenti senza dover ordinare le condizioni cliniche attraverso migliaia di codici. Questo metodo rende più facile la comprensione dei modelli di diagnosi. Senza tale sistema, il solo utilizzo dei codici ICD-9-CM renderebbe l'analisi statistica difficile e lunga in termini di tempo.

§Charlson Comorbidity Index: indice di predittività della mortalità a 10 anni per pazienti che presentano condizioni di co-morbidità (un totale di 22 condizioni sono valutate); a ciascuna condizione è associato un punteggio in relazione al rischio di morte associato a ciascuna di esse. Esistono diversi metodi di calcolo del Charlson Comorbidity Index: Charlson/Deyo, Charlson/Romano, Charlson/Manitoba, and Charlson/D'Hoore's comorbidity indices.

#PSM: è un metodo di appaiamento statistico che tenta di stimare l'effetto di un trattamento, limitando le variabili di confondimento tra gruppi a confronto che hanno o non hanno ricevuto il trattamento.

Efficacia e sicurezza della somministrazione di acido zoledronico per 12 vs 4 settimane nel trattamento prolungato di pazienti affette da metastasi ossee di tumore della mammella (ZOOM): studio di Fase III, in aperto, randomizzato e di non inferiorità

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Il 65-75% delle donne affette da tumore della mammella in stadio avanzato sviluppa metastasi ossee. L'acido zoledronico (Zoledronic Acid, ZA) riduce gli eventi patologici correlati allo sviluppo di lesioni ossee osteolitiche (dolori ossei invalidanti, fratture patologiche, compressione midollare, ricorso alla radioterapia palliativa o alla chirurgia, ipercalcemia). Il regime terapeutico attualmente impiegato prevede la somministrazione mensile (ogni 3-4 settimane) del farmaco (4 mg) e.v. Non è nota la durata ottimale del trattamento; le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology suggeriscono di prostrarlo sino al peggioramento delle condizioni generali del paziente. Non vi sono osservazioni basate sull'evidenza che indichino in modo definitivo il vantaggio di proseguire il trattamento per più di 2 anni; occorre quindi fare nel singolo paziente un rapporto fra il rischio soggettivo di sviluppare complicanze ossee e di manifestare eventi avversi (osteonecrosi della mandibola, insufficienza renale).

Sono state valutate efficacia e sicurezza di una riduzione della frequenza di somministrazione dell'AZ in donne trattate nell'anno precedente con lo stesso farmaco, secondo il regime corrente.

In 62 ospedali italiani, sono state arruolate 425 pazienti (delle 430 valutate). I criteri di inclusione erano: età ≥ 18 anni, diagnosi di tumore della mammella di stadio IV, una o più lesioni ossee secondarie confermate radiologicamente, trattamento con ZA ogni 3-4 settimane per i 12-15 mesi precedenti l'arruolamento. I criteri di esclusione erano: più di tre mesi trascorsi dall'ultima infusione di ZA, impiego di altri bisfosfonati, creatininemia $>265 \mu\text{mol/L}$, calcemia totale corretta $<2 \text{ mmol/L}$ o $>3 \text{ mmol/L}$, patologia odontoiatrica in fase attiva, procedura dentistica (es. estrazione, impianto) recente (6 settimane) o programmata. Un concomitante trattamento antineoplastico era permesso. Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere 4 mg di ZA una volta ogni 12 o 4 settimane mediante randomizzazione a blocchi permutati (dimensione dei blocchi da 4 a 8); la lista di randomizzazione è stata stratificata per trattamento in modo che i gruppi fossero bilanciati in ogni centro. Il follow-up è stato di almeno un anno (medio 337 giorni).

L'outcome primario era il tasso di morbilità scheletrica totale (numero di eventi patologici ossei per paziente per anno) nella popolazione intention-to-treat. È stato utilizzato un margine di non inferiorità pari a 0,19. Gli outcome secondari erano l'incidenza di ogni evento patologico osseo per anno, la percentuale di pazienti che hanno sviluppato eventi patologici ossei, il tempo al primo evento, il dolore osseo, l'impiego di analgesici, la concentrazione del telopeptide N-terminale del collagene di tipo I* e la sicurezza.

Delle 425 arruolate (20 febbraio 2006 – 17 febbraio 2010), 209 vs 216 pazienti sono state randomizzate a ricevere ZA una volta ogni 12 o 4 settimane, rispettivamente. Le caratteristiche di base erano bilanciate nei due gruppi di trattamento. Di tutte le pazienti reclutate, 291 su 425 (68%) hanno completato lo studio. Il tasso di morbilità ossea era 0,26 (IC 95%, 0,15–0,37) nel gruppo che aveva ricevuto il trattamento ogni 12 settimane vs 0,22 (0,14–0,29) in coloro che erano state trattate ogni 4 settimane, con una differenza fra i due gruppi pari a 0,04 ed un limite superiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% pari a 0,17, cioè inferiore rispetto al margine di non inferiorità prestabilito. In accordo con il modello binomiale negativo, il rapporto tra i tassi di morbilità ossea (4 settimane vs 12) era pari a 0,97 (IC 95%, 0,60–1,57; $p=0,896$). Il limite superiore dell'intervallo di confidenza, considerando come riferimento un tasso di 0,22 eventi per anno, era pari a 0,35 nel gruppo randomizzato a ricevere il trattamento ogni 12 settimane, con una differenza di 0,13, all'interno del margine di non inferiorità. Escludendo le pazienti con ipercalcemia neoplastica, la differenza diveniva pari a 0,05 ed il limite superiore dell'IC 97,5% pari a 0,18, inferiore rispetto al margine prestabilito. I risultati erano comunque simili fra i due gruppi. Trentuno su 209 (15%) vs 33 su 216 (15%) pazienti, del gruppo 12 e 4 rispettivamente, hanno avuto eventi patologici ossei durante lo studio; $p=0,898$. La multiple event analysis secondo Anderson-Gill non ha mostrato una differenza significativa fra i due gruppi (Hazard Ratio [HR], 1,01; IC 95%, 0,62–1,64; $p=0,972$). A 12 mesi, tramite l'analisi di Kaplan-Meier, si è stimato che eventi ossei si fossero manifestati nel 22,1% (12,8–36,6) vs il 19,3% (13,3–25,0) delle donne trattate ogni 12 o 4 settimane, rispettivamente (log-rank $p=0,912$). Non è stato possibile calcolare il tempo al primo evento per il basso numero di casi. Durante il follow-up non si è registrata una differenza significativa nella percezione del dolore (in media $<4/10$) e nell'impiego di analgesici (in media 0) fra i due gruppi. I più comuni eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati: dolori ossei (56 [27%] casi nei trattati ogni 12 settimane vs 65 [30%] nei trattati ogni 4 settimane), nausea (24 [11%] vs 33 [15%]) ed astenia (18 [9%] vs 33 [15%]). Eventi avversi renali si sono registrati in 1 paziente ($<1\%$) vs 2 (1%) del gruppo trattato con ZA ogni 12 o 4 settimane, rispettivamente. Una paziente ($<1\%$) randomizzata a ricevere il trattamento ogni 4 settimane è andata incontro ad insufficienza renale acuta di grado 1. L'osteonecrosi della mandibola è insorta in 4 vs 3 pazienti, rispettivamente. Non sono state riportate morti correlate al trattamento. Dopo 12 mesi la concentrazione del telopeptide N-terminale è variata in misura maggiore nel gruppo trattato ogni 12 vs 4 settimane (12,2% vs 0,0%; $p=0,011$).

I risultati dello studio suggeriscono l'ipotesi che la somministrazione di acido zoledronico possa essere effettuata ogni 12 settimane nel corso del secondo anno di trattamento, per ridurre l'esposizione e quindi la tossicità, mantenendone però l'efficacia terapeutica.

Bisogna comunque sottolineare che la non inferiorità dimostrata può essere messa in dubbio, essendo il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% molto vicino a quello di non

inferiorità prestabilito. I modelli statistici impiegati per le valutazioni di efficacia dovrebbero aver d'altra parte colmato questa lacuna, rendendo i dati più consistenti.

L'effetto del farmaco sul telopeptide N-terminale deve essere ulteriormente indagato prima di proporre un cambiamento della pratica clinica corrente: questo peptide è, infatti, simile nei due gruppi al tempo zero (dopo un anno di trattamento al dosaggio standard), in accordo con l'attività anti-riassorbente dello ZA; mentre aumenta, successivamente, nel gruppo trattato ogni 12 settimane, suggerendo che l'accumulo del farmaco a livello osseo non possa assicurare la soppressione del turnover osseo. Tale dato va tenuto in considerazione alla luce del fatto che è stata più volte riportata in letteratura l'associazione fra mantenimento di bassi livelli del telopeptide N-terminale e riduzione degli eventi patologici ossei.

Lo studio ha dei limiti: è in aperto, non sono stati raccolti dati relativi al grading ed allo stato recettoriale, non è stata prestabilita la frequenza delle rivalutazioni imaging, i dati vengono da più centri ma da un unico Paese, il limite di non inferiorità basandosi su evidenze precedenti era troppo elevato per un trial di non inferiorità.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Novartis, ditta responsabile dell'immissione in commercio dell'acido zoledronico, disponibile sul mercato come Zometa.

Parole chiave: acido zoledronico, metastasi ossee, tumore della mammella.

Bibliografia

Amadori D et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 663-70.

Note

* Valutazione del telopeptide N-terminale del collagene mediante dosaggio immunologico: il telopeptide N-terminale costituisce un marcatore in grado di rilevare in modo particolarmente sensibile e precoce i cambiamenti nel riassorbimento osseo che si verificano in condizioni fisiologiche, come l'inizio della menopausa, dovuti ad una diminuzione di estrogeni, o a una terapia anti-riassorbimento. I valori medi per le donne peri- e post-menopausa si sono dimostrati rispettivamente del 24 e del 133% più alti della media (pre-menopausa). In pazienti osteoporotiche in tarda menopausa è stato osservato addirittura un aumento del 171% rispetto alla media pre-menopausa. Un altro utilizzo potenzialmente importante del dosaggio del telopeptide N-terminale è nella gestione dei pazienti con tumori che abbiano sviluppato secondarismi ossei.

Saturazione di ossigeno ed outcome in nati pretermine: risultati dallo studio BOOST (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) II

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il range clinicamente appropriato della saturazione di ossigeno in bambini nati pretermine non è noto. Studi precedenti hanno dimostrato che l'utilizzo di un target inferiore riduce i tassi di retinopatia del prematuro; d'altra parte, è stato anche suggerito che livelli troppo bassi aumentano la mortalità. Il primo studio BOOST ha dimostrato che il mantenimento di un range più elevato prolungava la dipendenza da ossigeno nei bambini che lo stavano ancora ricevendo alla 32^a settimana gestazionale. Recentemente sono stati condotti cinque studi randomizzati, controllati, mascherati, con protocolli simili: Surfactant, Positive Pressure, and Pulse Oximetry Randomized Trial (SUPPORT), negli Stati Uniti; BOOST II in Australia, Nuova Zelanda e Regno Unito; Canadian Oxygen Trial (COT), in Canada. Tutti hanno arruolato bambini nati prima della 28^a settimana di gestazione, con lo scopo di valutare gli effetti dell'utilizzo di un target della saturazione di ossigeno di 85-89% vs 91-95% sulla sopravvivenza e sugli outcome di sviluppo neurologico, da 18 mesi a 2 anni dalla data prevista del parto.

L'obiettivo degli autori era quello di riportare gli outcome alla dimissione dei pazienti arruolati negli studi BOOST II, facendo un'analisi dei dati aggregati.

I tre studi BOOST II sono stati condotti in 54 ospedali di Australia, Nuova Zelanda e Regno Unito a partire da marzo 2006. Sono stati arruolati bambini nati nelle 24 ore precedenti e prima della 28^a settimana di gestazione, escludendo quelli con scarse probabilità di sopravvivenza, anomalie congenite maggiori o non disponibili per il follow-up. I bambini sono stati randomizzati al trattamento con una saturazione di ossigeno di 85-89% (gruppo a basso target) o 91-95% (gruppo ad alto target). Per mascherare l'intervento, gli ossimetri sono stati modificati affinché, a saturazioni comprese tra 85% e 95%, mostrassero valori superiori o inferiori di tre punti percentuali rispetto a quelli reali. Ad esempio, una saturazione di ossigeno del 90% corrispondeva a un valore reale di 87% in un gruppo e 93% nell'altro. Allo staff clinico è stato chiesto di modificare l'ossigeno inspirato dai neonati al fine di mantenere la saturazione tra l'88 e il 92%. I valori sono stati registrati dall'ossimetro; il campionamento avveniva ogni 10 secondi, per un tempo medio di 8 secondi. I dati sono stati confrontati con quelli dello staff che registrava la concentrazione di ossigeno inspirata in intervalli da 20 (Regno Unito) o 60 minuti (Australia e Nuova Zelanda). La compliance al protocollo è stata valutata esaminando per ogni bambino la distribuzione delle saturazioni di ossigeno raggiunte.

Sono stati utilizzati i dati, dalla randomizzazione alla 36^a settimana gestazionale, oppure fino alla dimissione o alla morte del paziente, se precedenti.

Circa a metà della durata prevista dello studio, tra dicembre 2008 e maggio 2009, nel Regno Unito e in Australia l'algoritmo di calibrazione dell'ossimetro è stato modificato: lo strumento utilizzato riportava un minor numero di valori compresi tra 87 e 90% di quanto preventivato, a causa di uno spostamento verso l'alto della curva di calibrazione. In Nuova Zelanda non è stata apportata questa modifica perché l'arruolamento era quasi terminato. Il nuovo algoritmo ha determinato una più chiara separazione tra gli andamenti della saturazione nei due gruppi in studio, e un aumento del tempo passato nel range previsto.

Nel 2010, gli sperimentatori dello studio SUPPORT hanno riportato che i bambini nel gruppo a target inferiore avevano una probabilità significativamente più bassa di retinopatia del prematuro (8,6% vs 17,9%, $P < 0,001$), ma un aumento della mortalità (19,9% vs 16,2%, $p = 0,045$). In quel momento era in atto l'arruolamento per lo studio BOOST II, ma, dopo un'analisi dei dati, i clinical monitor non hanno ritenuto di doverlo interrompere. Un'interruzione precoce si è resa tuttavia necessaria a dicembre 2010, quando un'analisi di sicurezza ad interim ha dimostrato un incremento della mortalità a 36 settimane nel gruppo con minor saturazione (21,8% vs 13,3%, $p < 0,001$) anche in questo studio.

Gli outcome riportati nell'articolo sono quelli valutati alla dimissione: mortalità prima della dimissione, mortalità a 36 settimane gestazionali, retinopatia del prematuro, enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare di grado III o IV, altri danni cerebrali, dotto arterioso pervio richiedente trattamento medico o chirurgico, dipendenza da ossigeno a 36 settimane, displasia broncopolmonare. La retinopatia è stata riportata solo in caso di trattamento, in accordo ai criteri ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity). L'enterocolite necrotizzante è stata registrata se ha richiesto un intervento chirurgico o ha causato la morte del bambino. Nel trial del Regno Unito, la displasia broncopolmonare è stata definita dalla richiesta di ossigeno supplementare a 36 settimane, per mantenere una saturazione del 90%.

I dati dei tre studi sono stati aggregati e tutte le analisi sono state condotte secondo il principio dell'intention-to-treat, indipendentemente dalle deviazioni dal protocollo. È stata condotta un'analisi di sopravvivenza post-hoc per confrontare la mortalità prima della dimissione nei due gruppi in studio.

Sono stati arruolati 2448 neonati (973 nel Regno Unito, 1135 in Australia, 340 in Nuova Zelanda). Le caratteristiche demografiche e cliniche erano simili al basale nei due gruppi in studio, nei tre trial, e prima/dopo la modifica dell'algoritmo. Tra i 1261 bambini (51,5%) per cui è stato utilizzato l'algoritmo di calibrazione ossimetrica originale, non c'erano differenze significative nella mortalità a 36 settimane tra i due gruppi a basso ed alto target. Tra i 1187 (48,5%) per il cui trattamento è stato utilizzato l'algoritmo modificato, la mortalità prima della dimissione era significativamente maggiore nel gruppo a basso vs quello ad alto target (23,1% vs 15,9%; rischio relativo, RR 1,45; 95% IC: 1,15-1,84; $p = 0,002$). Le differenze tra i due algoritmi riguardavano la mortalità ($p = 0,006$), ma non gli altri outcome.

Dalla valutazione dei dati aggregati, non è emerso un aumento della mortalità nel gruppo a basso vs ad alto target (19,2% vs 16,6%; RR 1,16; 0,98-1,37; $p = 0,09$), ma sono state evidenziate una riduzione del tasso di retinopatia del prematuro (10,6% vs 13,5%; RR, 0,79;

0,63-1,00; $p=0.045$), un incremento di enterocolite necrotizzante (10,4% vs 8,0%; RR, 1,31; 1,02-1,68; $p=0,04$) e una minor dipendenza da ossigeno a 36 settimane (RR 0,90; 0,81-0,99; $p=0,03$), senza tuttavia differenze nel tasso di displasia broncopolmonare. Per quanto riguarda gli altri outcome o gli scarsi eventi avversi riportati, non c'erano differenze significative fra i gruppi.

Nel gruppo a basso target, l'aumento di mortalità non era attribuibile ad una singola causa. Le cause più frequenti in entrambi i gruppi erano: sindrome da distress respiratorio grave, emorragia intraventricolare, setticemia, enterocolite necrotizzante, pneumopatia cronica. La differenza nella proporzione di neonati sopravvissuti nei due gruppi si accumulava gradualmente dopo la prima settimana dalla nascita (Hazard Ratio nel gruppo trattato con algoritmo modificato: 1,65; 1,26-2,16; $p<0,001$).

Un'analisi per-protocol, che ha escluso 23 bambini che non hanno ricevuto il trattamento previsto, ha confermato i risultati dell'analisi intention-to-treat.

Sono state necessarie dettagliate analisi post-hoc degli andamenti della saturazione di ossigeno, per capire perché la mortalità era maggiore nel gruppo a basso target. L'interpretazione dei risultati è stata resa più complessa dal cambiamento dell'algoritmo di calibrazione a metà dello studio. Il nuovo algoritmo potrebbe essere più rilevante per la pratica clinica in quanto è simile a quello di altri ossimetri comunemente utilizzati. La modifica non ha determinato un incremento nella proporzione di tempo passato a valori di saturazione $<85\%$ nel gruppo a basso target, per cui l'incremento di mortalità non può essere attribuito a questa causa. Per quanto riguarda la maggior incidenza di enterocolite necrotizzante grave, è plausibile che una bassa saturazione influenzi l'ischemia intestinale. Nei trial BOOST II la mediana dei valori di saturazione era 89% nel gruppo a basso target e 92% in quello ad alto target rispetto a 91% e 94% rispettivamente in SUPPORT. Questo evidenzia che, sebbene i target desiderati fossero stati gli stessi, gli andamenti negli studi sono stati abbastanza diversi. Dovrebbero essere attentamente ricercati altri interventi correlati al raggiungimento del target desiderato, che potrebbero influenzare la mortalità.

Il monitoraggio della saturazione di ossigeno ha ampiamente rimpiazzato quello della pressione parziale di ossigeno arterioso (PaO_2), abbassandone il range precedentemente raccomandato. I bambini del gruppo a basso target potrebbero aver passato dei periodi con $PaO_2<40$ mmHg. Non è nota quale sia la misura ottimale dell'ossigenazione.

In bambini nati molto prima del termine, un target di saturazione di ossigeno di 85-89% ha aumentato significativamente la mortalità rispetto al target 91-95%, in un sottogruppo per il cui trattamento è stato utilizzato un algoritmo di calibrazione ossimetrica simile a quello attualmente in uso.

L'editoriale aggiunge che, sebbene la pulsossimetria sia diventata lo standard per la valutazione dell'ossigenazione in neonati critici, limitazioni tecniche possono causare basse letture, falsamente indicative di ipossiemia. Lo strumento è meno affidabile dell'emogasanalisi per individuare l'iperossiemia. Inoltre, ad ogni valore di saturazione, corrisponde un range di valori potenziali di PaO_2 , che dipendono dalla proporzione tra emoglobina fetale/adulta e da altre variabili fisiologiche. Il range di saturazione ideale può differire fra neonati a varie età gestazionali. Infine, mantenere un neonato in un range prestabilito può essere difficoltoso e non garantisce un outcome ottimale.

Sono attesi i risultati a lungo termine di BOOST II e dello studio COT. È stata inoltre pianificata una meta-analisi di tutti e cinque gli studi, the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProM) Collaboration.

Parole chiave: saturazione di ossigeno; nati pretermine; studio BOOST II.

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

Riferimento Bibliografico

The BOOST II United Kingdom, Australia and New Zealand Collaborative Groups. Oxygen Saturation and Outcomes in Preterm Infants. N Engl J Med 2013; 368:2094-104.

Polin RA and Bateman D. Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants. N Engl J Med 2013 368;22:2141-2.

Rapido miglioramento dei sintomi della schizofrenia in seguito all'infusione di sodio nitro prussiato: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo
A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Nonostante le classiche teorie che vedono la trasmissione dopaminergica coinvolta nelle basi patofisiologiche della schizofrenia sono considerate ancora valide, nuove evidenze suggeriscono che altre alterazioni neurotrasmettitoriali possono essere presenti, per esempio la via glutamato-monossido d'azoto (NO)-cGMP. È stato infatti dimostrato che soggetti schizofrenici mostrano anomalie a diversi livelli di questa via ed attualmente una disfunzione glutamatergica è un fenomeno comunemente accettato nella schizofrenia.

Il sodio nitroprussiato è un vasodilatatore diretto, somministrato endovena, indicato nel trattamento delle emergenze ipertensive, ma vi sono evidenze precliniche che moduli anche l'attività dei recettori NMDA del glutammato, migliorando i sintomi della schizofrenia. Il meccanismo d'azione non è ancora noto, ma è stato osservato che, oltre a generare NO ad aumentare i livelli di cGMP a livello centrale, possa anche modulare l'attività dei recettori glutamatergici NMDA.

Queste osservazioni precliniche hanno portato gli autori a sviluppare l'ipotesi che il sodio nitroprussiato possa migliorare i sintomi della schizofrenia.

È stata valutata l'efficacia e la sicurezza di una singola infusione di sodio nitroprussiato (0,5 µg/kg/min per 4 ore) sui sintomi positivi, negativi, ansiosi e depressivi nei pazienti affetti da schizofrenia.

È stato disegnato uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, condotto presso l'Ospedale Universitario di San Paulo (Brasile) tra marzo 2007 e marzo 2009. Sono stati arruolati i pazienti con età compresa tra 18 e 65 anni, diagnosi di schizofrenia secondo DSM-IV nei 5 anni successivi alla diagnosi, consenso informato firmato, risultato del test di gravidanza negativo per le pazienti di sesso femminile ed ospedalizzazione per episodio psicotico acuto. Venti pazienti (14 uomini e 6 donne; età media 19-40 anni) affetti da schizofrenia, sono stati randomizzati a ricevere ciascuno sodio nitroprussiato (infusione di 0,5 µg/kg/min per 4 ore) o placebo (soluzione di glucosio al 5% infusa allo stesso modo del sodio nitroprussiato). I partecipanti sono stati sottoposti ad esame fisico, elettrocardiografico e screening tossicologico ematico ed urinario. A cadenza oraria, durante le 4 ore di infusione, i pazienti sono stati intervistati dallo psichiatra, utilizzando la scala 18-item Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-18; punteggio da 0 a 4 con 0=non presente e 4=grave) per valutare l'efficacia della terapia farmacologica attraverso i diversi sintomi della schizofrenia e la sottoscala negativa del Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS-negative subscale; punteggio da 1 a 7 con 1=assente e 7=estrema) per stimare i sintomi negativi. Le due scale sono state utilizzate per valutare gli esiti primari di efficacia dello studio. Per accertare la sicurezza del farmaco sono stati effettuati ogni ora esami della funzione cardiovascolare e polmonare. Al termine dell'infusione, in seguito alla sospensione del monitoraggio clinico ed alla rimozione dell'accesso venoso, i pazienti sono stati interrogati per conoscere le loro condizioni e gli eventuali disturbi rilevati durante le 4 ore. Per le 48 ore successive all'infusione, non era permessa la terapia con alcun farmaco e per 7 giorni dopo l'infusione non era permessa la somministrazione di nessun altro farmaco antipsicotico. I pazienti dovevano rimanere ospedalizzati per l'intera durata dello studio (4 settimane dopo l'infusione). Per valutare gli esiti secondari (sicurezza e tollerabilità) dello studio sono state invece utilizzate le scale Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) e l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).

Nessuna significativa differenza è stata rilevata al basale tra i due gruppi: età media 25 anni, maschi 7, scolarità 8 anni, durata di malattia circa 36 mesi, numero medio di ricoveri 1,5. I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto antipsicotici sia convenzionali che non convenzionali, senza significative differenze.

L'analisi statistica ha rilevato che, in confronto al placebo, il sodio nitroprussiato ha esercitato un effetto rapido e significativo sul punteggio BPRS-18 totale. La differenza tra i gruppi è stata evidente già dalla seconda ora e si è mantenuta per il periodo di osservazione di 4 settimane. L'effetto è stato significativo per il trattamento ($F_{1,18}=12,91$; $p<0,001$) per il tempo

($F_{15,270}=12,89$; $p<0,001$) e per l'interazione tempo-trattamento ($F_{15,270}=9,42$; $p<0,001$). Effetti paragonabili sono stati rilevati anche per le sottoscale del BPRS-18, così ad indicare un miglioramento ad ampio spettro dei sintomi della schizofrenia. Le differenze tra i due gruppi nei punteggi delle sottoscale dei disturbi del pensiero sono state evidenti a 3 ore e sono state ancora marcate a 28 giorni, con un punteggio per il gruppo sodio nitroprussiato circa dimezzato rispetto a quello del gruppo placebo. È stato rilevato un effetto significativo del trattamento ($F_{1,18}=8,09$; $p<0,01$), del tempo ($F_{15,270}=15,96$; $p<0,001$) e dell'interazione ($F_{12,270}=12,91$; $p<0,001$). Simili risultati sono stati rilevati per la sottoscala dell'ansia-depressione, con effetti significativi per il trattamento ($F_{1,18}=4,73$; $p=0,04$) il tempo ($F_{15,270}=3,17$; $p<0,001$) e l'interazione ($F_{5,270}=2,34$; $p<0,001$). L'analisi dei punteggi del PANSS-negative subscale dei due gruppi ha rivelato una differenza significativa, per l'interazione ($F_{15,270}=7,25$; $p<0,001$), il trattamento ($F_{1,18}=8,2$; $p<0,001$) e il tempo ($F_{15,270}=6,53$; $p<0,001$).

Non è stata rilevata alcuna significativa differenza tra i due gruppi in nessuno dei parametri fisiologici valutati (pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica, saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca), al basale e a 1, 2, 3 e 4 ore dall'infusione. I risultati per l'AIMS nelle condizioni di pre- e post-trattamento non hanno evidenziato alcuna differenza tra i gruppi; tutti i partecipanti hanno ricevuto un punteggio di 0 (nessuno) per tutti gli item, ad eccezione dei 2 item dentali, che ha ricevuto un punteggio di 2 (modesto). Prima del trattamento un partecipante nel gruppo nitroprussiato ha ricevuto due punteggi "severo" negli item psichiatrici dello UKU, corrispondenti ad "astenia/lassismo/aumentata spossatezza" e "indifferenza emotiva", e negli item neurologici per "ipocinesia/acinesia"; nel post-trattamento questi 3 punteggi sono migliorati a "modesto". Nel gruppo placebo, nel pre-trattamento un partecipante ha avuto un punteggio "severo" negli item psichiatrici, corrispondenti a "tensione/inquietudine", che non è cambiato dopo il trattamento. Per le categorie degli item con punteggi "modesto-moderato", il confronto tramite t-test tra le medie nel pre- e post-trattamento ha dimostrato una differenza significativa per il gruppo sodio nitroprussiato nelle categorie psichiatriche. Queste differenze sono state associate a un miglioramento nel numero degli effetti avversi. Nessun paziente ha richiesto trattamenti di salvataggio. In confronto al gruppo placebo, i cambiamenti nei regimi antipsicotici nel gruppo nitroprussiato sono stati minimi.

I risultati di questo studio dimostrano un miglioramento dei sintomi in seguito ad una singola somministrazione di sodio nitroprussiato. Questi risultati sono importanti, dato che i farmaci attualmente disponibili sono spesso inefficaci nel trattare un episodio psicotico acuto senza eventi avversi significativi. In questo studio è stata utilizzata una dose minima di nitroprussiato. È possibile che dosi maggiore avrebbero potuto causare variazioni emodinamiche misurabili. Una possibile spiegazione dell'effetto del farmaco è da ricercare nella sua capacità di modulare la via NMDA-NO-cGMP.

Lo studio dimostra alcuni limiti, quali il numero ridotto di partecipanti con una diagnosi relativamente precoce di schizofrenia; inoltre, il BPRS-18 non viene generalmente utilizzato per una valutazione seriale rapida. Il maggior limite di questo studio è dato dall'impossibilità di dimostrare definitivamente l'efficacia di nitroprussiato nella schizofrenia, poiché l'uso di farmaci supplementari (es. benzodiazepine e analgesici) era permesso 48 ore dopo e quelli antipsicotici 7 giorni dopo.

I risultati di questo studio dimostrano un effetto terapeutico del sodio nitroprussiato in un episodio acuto di schizofrenia. Lo studio potrebbe rappresentare un punto di partenza per lo sviluppo di un nuovo trattamento farmacologico di questa grave patologia.

Secondo Coyle J, autore dell'editoriale di accompagnamento, i risultati dello studio forniscono una prova a supporto della diminuita funzionalità dei recettori NMDA nella schizofrenia. Nel suo commento, l'esperto fa notare che i risultati sono in linea con quelli di altri lavori che si sono focalizzati su questo recettore. Tuttavia, egli sottolinea che una spiegazione alternativa dell'effetto del sodio nitroprussiato sui sintomi della schizofrenia, potrebbe essere la vasodilatazione, che potrebbe risultare in un'aumentata perfusione cerebrale. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato una selettiva diminuzione regionale del flusso ematico in pazienti schizofrenici rispetto ai controlli, con, ad esempio una diminuzione in corteccia frontale e temporale che correlerebbe con i sintomi negativi. Infine, Coyle sottolinea che sebbene

interessante lo studio è ancora troppo piccolo per poter giustificare nuove raccomandazioni per la pratica clinica.

Parole chiave: nitroprussiato di sodio, schizofrenia, RCT.

Riferimenti bibliografici

Hallak et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1292.
Coyle JT. Nitric oxide and symptom reduction in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*; doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.210.

Presente e futuro della terapia dell'infezione da Hepatitis C Virus (HCV)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

HCV possiede un RNA positive sense che codifica per una poli-proteina la cui maturazione proteolitica genera dieci polipeptidi, ciascuno con una specifica funzione. Le proteine strutturali comprendono due glicoproteine del rivestimento, bersagli della risposta anticorpale dell'ospite, e una proteina del core, che interagisce con i genomi virali nell'assemblaggio dei nuovi virioni. Le proteine non-strutturali NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B formano un complesso con il materiale genetico del virus per iniziare la replicazione virale, che si realizza entro strutture membranosa citoplasmatiche. I virioni maturi sono rilasciati dalla cellula come particelle lipovirale. HCV infetta in prevalenza gli epatociti e ha una straordinaria capacità di evadere le risposte immunitarie dell'ospite.

Questo articolo revisiona le terapie oggi disponibili per l'infezione da HCV e i farmaci in sviluppo.

L'interferone (INF) è un potente inibitore della replicazione di HCV che agisce inducendo i geni dell'ospite a funzioni antivirali INF-stimolati. Nella sua forma PEGilata è il caposaldo della terapia dell'infezione da HCV. Grazie alle sue differenti azioni, l'impiego dell'INF non si associa a sviluppo di resistenza virale. L'assenza di risposta clinica è legata alla cronicità dell'infezione, che fa emergere nel fegato una resistenza all'INF esogeno per le interferenze con la risposta dell'ospite e con l'espressione genica INF-stimolata. La ribavirina è una componente chiave del regime terapeutico. È impiegata in associazione all'INF per ottenere effetti sinergici e il suo meccanismo probabilmente coinvolge multiple azioni. Gli sforzi indirizzati alla ricerca di nuovi agenti capaci di inibire l'infezione da HCV sono stati focalizzati allo sviluppo di "piccole molecole". I nuovi composti agiscono direttamente su bersagli virali oppure su proteine dell'ospite cruciali per la replicazione di HCV. Il telaprevir e il boceprevir (inibitori della serina-proteasi NS3/4A) sono i primi due antivirali ad azione diretta approvati (entrambi presenti in Italia, NdR).

Terapie dell'infezione da HCV genotipo 1

L'obiettivo della terapia dell'infezioni da HCV è l'eradicazione del virus, che limita o previene lo sviluppo delle complicazioni. La risposta virologica sostenuta, definita come il mancato rilevamento di RNA di HCV nel siero a 24 settimane dall'interruzione del trattamento, è l'end-point di una terapia di successo. Essa è predittiva dell'eradicazione del virus a lungo termine ed è correlata sia alla diminuzione dei sintomi sia alla frequenza degli outcome clinici negativi. L'associazione PEG-INF +ribavirina è stata lo standard di cura per i pazienti con epatite C cronica, indipendentemente dal ceppo virale (genotipi 1, 2, 3, 4, 5 o 6). Questo regime risulta in una risposta virologica sostenuta del 70-80% in pazienti con infezione da HCV genotipi 2 o 3 e del 45-70% in quelli con uno qualsiasi degli altri genotipi. L'approvazione del boceprevir e del telaprevir ha introdotto le terapie triple dell'infezione da HCV genotipo 1: uno di questi due inibitori in associazione a PEG-INF +ribavirina. I due regimi sono simili in termini di frequenze di risposta, ma ampiamente differenti in termini di timing di somministrazione (quando dovrebbero essere somministrati e per quanto tempo). Né il boceprevir né il telaprevir dovrebbero essere impiegati come monoterapia e le dosi di ciascun farmaco non dovrebbero essere diminuite poiché possono rapidamente emergere varianti farmaco-resistenti. Inoltre, un agente non è sostituibile con l'altro, sia perché le modalità di trattamento sono molto differenti

sia perché sono simili le mutazioni alla base della farmaco-resistenza. Questi farmaci non sono approvati per essere impiegati in pazienti con infezione da HCV genotipi diversi dal 1. Il PEG-INF 2a o il PEG-INF 2b potrebbero essere impiegati in questi regimi. Sebbene i regimi di terapia tripla si siano dimostrati più efficaci della terapia di associazione PEG-INF +ribavirina, essi hanno effetti indesiderati aggiuntivi e sono complicati in termini di aderenza: il paziente è costretto ad assumere un numero maggiore di compresse e il programma della terapia prevede che queste siano assunte ogni 8 h. Gli effetti indesiderati più comuni del boceprevir sono l'anemia, la neutropenia e la disgeusia; quelli del telaprevir l'anemia, il rash e il disagio anoretale. La complicazione più problematica da gestire è l'anemia (livello di emoglobina <10 g/dl), che si osserva nel 36-50% dei casi. Gli agenti eritropoietici sono stati impiegati con successo, ma hanno effetti indesiderati seri, sono costosi e non sono approvati per un uso di routine in pazienti con epatite C cronica. La diminuzione della dose della ribavirina, anche a sole 2 settimane a un livello di soli 600 mg/die, è una strategia efficace per gestire l'anemia ed è raccomandata come approccio iniziale. Le interazioni farmaco-farmaco sono un ulteriore aspetto di criticità. Il boceprevir è metabolizzato via reazioni catalizzate dall'aldochetoreduktasi e dal CYP3A4/5 e il telaprevir dal CYP3A. Entrambe i farmaci sono inibitori del CYP3A4 e del trasportatore glicoproteina-P. Gli enzimi CYP3A sono abbondanti nel fegato e partecipano al metabolismo di molti farmaci. Le attività di questi enzimi possono essere diminuite in caso di epatopatia avanzata. Quando questi farmaci sono somministrati, si dovrebbero quindi tenere in considerazione sia gli effetti della co-somministrazione di farmaci sui livelli di boceprevir e di telaprevir sia quelli sui livelli degli altri farmaci. Numerosi agenti, come le statine, gli antidepressivi, gli anticonvulsivanti, gli analgesici e i sedativi sono controindicati con questi antivirali. I farmaci appartenenti alla classe degli inibitori delle proteasi hanno un simile pattern di mutazioni alla base della farmaco-resistenza. Se una variante farmaco-resistente emerge in corso di terapia con un farmaco, un altro agente della stessa classe potrebbe essere inefficace. Pertanto, i pazienti che smettono di rispondere a un regime approvato non dovrebbero essere trattati con un regime differente. Una volta che un farmaco è stato interrotto, le varianti farmaco-resistenti del virus scompaiono gradualmente, probabilmente perché, rispetto a quelle wild-type, non replicano in misura ugualmente efficiente. Alcune mutazioni potrebbero però persistere nella popolazione virale di un paziente ed essere rilevate a oltre 3 anni dall'interruzione della terapia. Per limitare lo sviluppo di resistenza l'aderenza al regime prescritto e alle indicazioni dietetiche (per massimizzare l'assorbimento) dovrebbe essere mantenuta. Ad oggi esistono pochi dati sull'efficacia di questi regimi di terapia in "popolazioni difficili" da trattare come i pazienti cirrotici, quelli con co-infezione da virus HIV e quelli che devono essere sottoposti a trapianto epatico. Nei trial di Fase III sul boceprevir e sul telaprevir, i pazienti cirrotici sono stati solo circa il 10% della popolazione in studio e hanno dimostrato frequenze di risposta virologica sostenuta inferiori a quelle osservate nei pazienti senza cirrosi. I pazienti cirrotici dovrebbero pertanto ricevere la terapia per 48 settimane. La frequenza di risposta rilevata tra i pazienti con co-infezione da HIV è risultata simile a quella misurata in pazienti senza questa co-infezione. Tuttavia, i regimi approvati sono problematici per questi pazienti e per quelli che devono essere sottoposti a trapianto epatico a causa delle interazioni farmaco-farmaco e agli effetti indesiderati. Le indicazioni delle terapie triple approvate sono le stesse di quelle del PEG-INF e della ribavirina. I pazienti devono avere una viremia documentata, nessuna controindicazione alla terapia e nessuna comorbidità. È opportuno tenere in particolare considerazione la necessità di un precoce inizio della terapia nei pazienti con fibrosi in stadio avanzato, dato che essi sono a più alto rischio di progressione di malattia. Devono essere pienamente stabiliti i benefici di una risposta virologica sostenuta, in particolare tra i pazienti con epatopatia avanzata. La disponibilità del boceprevir e del telaprevir non ha però modificato in misura significativa il rapporto beneficio/rischio della terapia per diverse ragioni: 1) gli effetti indesiderati della terapia tripla sono peggiori di quelli della terapia PEG-INF +ribavirina; 2) la frequenza di risposta tra i pazienti che otterrebbero il maggior beneficio dal trattamento (quelli con cirrosi) rimane relativamente bassa; 3) la resistenza sviluppa in molti pazienti che non hanno avuto una risposta al trattamento. Probabilmente in futuro saranno disponibili regimi privi di INF migliori e presumibilmente più sicuri. I pazienti senza cirrosi, non trattati in precedenza e quelli con una risposta iniziale al trattamento ma che in seguito hanno avuto una recidiva dopo l'interruzione della terapia, sono dei buoni candidati per la terapia. I pazienti con malattia modesta che non hanno ricevuto un precedente trattamento possono probabilmente differire

l'inizio della terapia e attendere la disponibilità di regimi più efficaci e sicuri. I pazienti cirrotici e quelli che non hanno risposto alla terapia precedente potrebbero ottenere i maggiori benefici dalla terapia tripla ma hanno frequenze di risposta più basse. Per tutti i pazienti è raccomandato un approccio individualizzato. Fattori come la preferenza del paziente, la durata della somministrazione degli inibitori delle proteasi, il profilo degli effetti avversi e i costi devono essere tenuti in considerazione nella scelta del regime.

Terapie per l'infezione da HCV genotipi 2-6

L'associazione PEG-INF +rabavirina è la terapia raccomandata per l'infezione da HCV genotipi 2, 3, 4, 5 e 6. I risultati preliminari di uno studio su un inibitore della polimerasi (sofosbuvir) somministrato per 12 settimane in associazione alla ribavirina hanno dimostrato una risposta virologica sostenuta del 100% tra i pazienti con infezione da HCV genotipi 2 o 3. Due trial di Fase III sulla stessa associazione orale hanno dimostrato frequenze di risposta simili tra i pazienti con infezione da HCV genotipo 3 (93% e 97% nei due studi), ma frequenze molto minori tra i pazienti con infezione da HCV genotipo 3 (56% e 61%), così indicando la necessità di regimi migliori per i casi di infezione da HCV genotipo 3.

Terapie in sviluppo clinico

Antivirali ad azione diretta – La limitata efficacia antivirale in pazienti con infezione da HCV genotipi diversi dal 1 e la bassa barriera genetica alla resistenza sono i principali problemi del boceprevir e del telaprevir. All'incirca una dozzina di inibitori delle proteasi di seconda generazione sono in Fase II e III di sviluppo. Una decina di inibitori di NS5A e più di una dozzina di inibitori di NS5B sono altresì in Fase II o III di sviluppo. Tutti questi agenti sono stati valutati in trial clinici come componenti di associazioni comprendenti o meno la ribavirina e il PEG-INF. Anche le proteine virali p7 e NS4B sono state indagate come bersagli di antivirali ad azione diretta. In genere, gli agenti indirizzati a queste proteine sono meno potenti di quelli diretti a NS3/4A, NS5A e NS5B e hanno uno spettro genotipico relativamente ristretto.

Antivirali diretti all'ospite – Gli inibitori della ciclofillina A e di miR122 sono promettenti antivirali diretti all'ospite in Fase II e III di sviluppo. L'alisporivir, un inibitore della ciclofillina A con un ampio spettro genotipico, ha dimostrato una ragionevole potenza come monoterapia in un trial di 14 giorni. Altri composti ad esso correlati, SCY-635 e NIM811, sono stati valutati in trial clinici. Un'associazione di alisporivir e PEG-INF e ribavirina ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al solo PEG-INF e ribavirina, sia in pazienti già in precedenza trattati sia in pazienti naïve. Sono stati segnalati però diversi casi di pancreatite severa che potrebbero essere associate all'impiego di questo farmaco. In un trial di Fase IIa, il miravirsen, un farmaco indirizzato al miR122 e somministrato una volta alla settimana per via sottocutanea, ha determinato una modesta diminuzione dei livelli di HCV (<3 Log) dopo 5 settimane di monoterapia. Tuttavia i suoi effetti sembrano perdurare per diverse settimane dall'ultima dose e non sono state identificate mutazione responsabili di resistenza.

Regimi privi di INF – Per varie ragioni un regime privo di INF potrebbe essere vantaggioso nel trattamento dell'epatite C cronica. Considerevoli progressi sono stati fatti in questa direzione con l'impiego di differenti associazioni di agenti antivirali ad azione diretta con o senza la ribavirina. L'associazione di farmaci diretti a bersagli differenti potrebbe risultare in un effetto antivirale additivo o sinergico e in una minore emergenza di resistenza. La sfida è identificare l'associazione con la maggiore potenza, barriera alla resistenza e il migliore profilo di effetti indesiderati. In uno studio proof-of-concept, pazienti con epatite C cronica, sia già trattati sia mai trattati hanno ricevuto inizialmente per 13 giorni un regime costituito da RG7128 (un inibitore nucleosidico della polimerasi) e da danoprevir (un inibitore delle proteasi), in seguito PEG-INF e ribavirina. Una percentuale sostanziale di pazienti che ha ricevuto le dosi maggiori ha avuto livelli non determinabili di RNA virale dopo soli 13 giorni, così indicando che la clearance virale potrebbe essere ottenuta senza l'impiego dell'INF o della ribavirina. In uno studio che ha coinvolto pazienti con infezione da HCV genotipo 1a o 1b che non avevano risposto a una precedente terapia, la somministrazione per 24 settimane dell'associazione asunaprevir (un inibitore delle proteasi) e daclatasvir (un inibitore di NS5A) ha determinato l'eradicazione del virus in 4/11 pazienti. In un altro studio lo stesso regime somministrato a pazienti con infezione da HCV genotipo 1b che non avevano risposto a una precedente terapia ha prodotto una frequenza di risposta virologica sostenuta del 90%. Questi ultimi studi evidenziano l'effetto del sottotipo di HCV sulla risposta ai regimi consistenti

interamente di antivirali ad azione diretta. Un agente indirizzato all'ospite potrebbe aggirare il problema della differenza nella risposta legata al genotipo.

Precision Medicine nella terapia dell'infezione da HCV

Gli sviluppi della medicina genomica e l'identificazione di biomarker hanno fornito l'opportunità di personalizzare l'approccio al trattamento dei pazienti con epatite C. Diversi tratti clinici (ad es., la presenza di cirrosi) e virologici (ad es., il genotipo 1 vs i genotipi 2 e 3) sono già stati incorporati nella progettazione dei regimi di cura. Inoltre, il monitoraggio della risposta virologica nel corso del trattamento spesso determina la durata della terapia (terapia risposta-guidata). I fattori demografici e quelli non correlati alla risposta al PEG-INF e alla ribavirina sono altresì importanti determinanti della risposta ai regimi approvati con agenti antivirali ad azione diretta, questi fattori comprendono: la più giovane età (<45 anni), l'etnia non africana, il più basso BMI, l'assenza di storia di diabete, l'assenza di cirrosi, il basso carico virale al basale (<800000 IU/ml) e il sottotipo 1b di HCV. Nuovi biomarker (ad es., i livelli sierici di IP10) e i test genetici (ad es., per determinare i polimorfismi del gene di IL-28B) sembrano avere un marcato valore predittivo per la terapia basata sull'INF. I polimorfismi del gene che codifica per l'enzima inosina trifosfatasi sono stati identificati come marker farmacogenomici dell'anemia indotta dalla ribavirina. Tuttavia, dato che i polimorfismi che conferiscono protezione sono rari nella popolazione generale, lo screening per questo polimorfismo non è ritenuto utile. Gli studi sulla storia naturale dell'infezione cronica da HCV hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti ha un decorso indolente dell'epatopatia, che raramente progredisce alle complicazioni che mettono in pericolo di vita il paziente. Un approccio personalizzato del trattamento dei pazienti con infezione da HCV potrebbe essere quello di trattare solo coloro la cui malattia verosimilmente peggiorerà. Tuttavia, i marker clinici e genetici che sono stati identificati in questi pazienti non hanno un alto potenziale predittivo ed è quindi necessario identificarne altri migliori.

È probabile che entro i prossimi 5 anni siano i regimi privi di INF a dominare la terapia dell'infezione da HCV. Se più semplici regimi di trattamento diventeranno la realtà, sarà anche necessario identificare robuste infrastrutture di cura capaci di indirizzare e trattare i milioni di pazienti con questa infezione.

Pertanto, forse le incertezze maggiori non sono quella legate alla necessità di trovare gli strumenti medici per gestire e trattare efficacemente l'infezione da HCV, ma quelle connesse al necessario reperimento delle risorse economiche e alla costituzione di un agenda ambiziosa per eliminare questo problema globale di sanità pubblica.

Parole chiave: infezione da HCV, terapia antivirale, revisione.

Conflitto d'interesse: Un degli autori dichiara di aver ricevuto un onorario per la stesura dell'articolo dalla società Clinical Care Options.

Riferimento bibliografico

Liang TJ and Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus Infection. N. Engl. J. Med. 2013; 368:1907-17.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Rischio di infezione del circolo ematico in pazienti ospedalizzati sottoposti a terapia endovenosa con sistemi di rilascio aperti, point-of-care o chiusi

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Le infezioni del circolo ematico (BSI) costituiscono un grave e prevenibile outcome responsabile di più dell'1% di tutti i ricoveri negli Stati Uniti, associate ad un tasso di mortalità stimato tra il 20-50%. La frequenza di BSI è aumentata nel corso delle passate decadi e la

prevenzione di BSI nosocomiali dovute a contaminazione è una preoccupazione primaria per gli operatori in ambito sanitario. Semplici soluzioni tra cui lavaggio sistematico delle mani e programmi di formazione per la somministrazione di farmaci, costituiscono primi passi importanti per la riduzione dei casi di BSI.

La somministrazione endovenosa di farmaci o nutrizione parenterale è stata associata ad un incremento di ~ 10 volte del rischio di BSI tra i pazienti ricoverati. La preparazione estemporanea di farmaci con i relativi diluenti per le infusioni e.v. è stata identificata come una potenziale fonte di contaminazione. I sistemi chiusi di rilascio di farmaci diminuiscono l'intervento manuale riducendo il rischio di contaminazione e, di conseguenza, il rischio di BSI associate alla somministrazione e.v. dei farmaci.

Nei sistemi chiusi, anche chiamati pre-miscelati o ready-to-use (RTU), il farmaco e i diluenti sono già miscelati e confezionati in una sacca pronti per la somministrazione e.v.

I sistemi di rilascio point-of-care (POC) activated permettono che la miscelazione del farmaco avvenga nel momento della somministrazione.

Poiché i sistemi chiusi richiedono la minima manipolazione necessaria solamente quando l'operatore sanitario collega la linea endovenosa, gli autori dello studio hanno ipotizzato che questa via di somministrazione possa essere associata con il più basso rischio di contrarre BSI in ambito ospedaliero; i sistemi POC richiedono, invece, un ulteriore passaggio e quindi sembrano avere un rischio di contrarre BSI superiore ai sistemi chiusi, ma comunque inferiore rispetto ai classici sistemi aperti.

Lo scopo di questo studio di coorte retrospettivo è stato quello di valutare l'impatto sia del sistema di rilascio POC-activated che di un sistema chiuso sul rischio di BSI contratte in ambito ospedaliero.

Lo studio è stato condotto utilizzando i dati degli anni 2007-09 provenienti dal Premier Perspective database che raccoglie i dati da più di 600 ospedali americani, con più di 5 milioni di dimissioni ospedaliere aggiunte ogni anno; sono stati, così, identificati più di 10 milioni di pazienti ricoverati che avevano ricevuto almeno una somministrazione e.v. In particolare questo studio ha coinvolto tutti i pazienti ricoverati presenti nel database da Gennaio 2007 al 31 Dicembre 2009 che avevano ricevuto almeno una somministrazione per via parenterale di un farmaco attraverso i sistemi di rilascio POC o chiuso. Nel grande numero considerato di pazienti ricoverati che avevano ricevuto somministrazioni e.v., l'utilizzo di sistemi POC-Activated e chiusi per il rilascio di farmaci è stato infrequente e per il 90% dei pazienti erano stati utilizzati esclusivamente sistemi aperti.

Sono stati esclusi dall'analisi in oggetto quasi metà dei pazienti, tra questi tutti i pazienti con BSI o altra infezione dimostrata al momento del ricovero, presupposta sulla base di un ICD-9 diagnosis code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) di infezione o evidenza di infezione entro 48 h dal ricovero; sono stati, inoltre, esclusi tutti i pazienti per i quali non è stato possibile determinare con precisione la data della diagnosi di BSI. Lo studio, quindi, ha coinvolto solamente i pazienti per i quali non sussistevano evidenze di infezione al momento del ricovero o nelle 48 h successive.

Ogni somministrazione e.v. esaminata è stata classificata nel gruppo dei sistemi di rilascio aperti, POC-activated o chiusi. A tal fine, i sistemi POC-activated comprendevano i prodotti Mini-Bag Plus (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) e ADD-Vantage System (Hospira, Inc., Lake Forest, IL); tra i sistemi chiusi rientravano i prodotti premiscelati congelati (B. Braun Medical Inc., Bethlehem, PA) e i prodotti RTU. Tutti gli altri farmaci somministrati e.v. sono stati fatti rientrare nel gruppo dei sistemi aperti.

Sono stati, in conclusione, creati 4 diversi gruppi:

- gruppo 1, pazienti sottoposti solo a sistemi di somministrazione aperti (chiamato Open Only Group, 91,0%);
- gruppo 2, sottoposti solamente a sistemi POC (POC-Activated, No Closed group; 2,4%);
- gruppo 3, pazienti sottoposti esclusivamente a sistemi di rilascio chiusi (Closed, No POC group 6,4%);
- gruppo 4, pazienti sottoposti a somministrazione e.v. sia attraverso sistemi POC sia chiusi (POC-Activated and Closed group; 0,12%).

Le più comuni somministrazioni e.v. contenevano cloruro di sodio (69,2% di tutti i pazienti), destrosio (41,8%), fentanyl (27,1%), midazolam (22,4%), cefazolin (19,6%), morfina (13,5%) o eparina (13,4%).

I pazienti che avevano ricevuto i farmaci esclusivamente attraverso un sistema di rilascio aperto mostravano la più bassa esposizione totale e.v., mentre quelli che avevano ricevuto i farmaci attraverso sia sistemi POC sia chiusi, mostravano la più alta esposizione totale.

Dall'analisi risulta che il gruppo dei pazienti sottoposti al solo uso di sistemi aperti, era costituito soprattutto da soggetti di sesso femminile, più raramente provenienti da regioni del Mid-west degli Stati Uniti e, più probabilmente, appartenenti a Medicaid rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la somministrazione di farmaci attraverso una combinazione dei sistemi di rilascio.

Per questo studio sono stati valutati diversi fattori di cui si era osservata l'influenza sul rischio di BSI acquisite in ospedale, tra cui la durata della degenza (LOS), il numero di giorni trascorsi in terapia intensiva (ICU), lo stato chirurgico del paziente, la presenza di un catetere venoso centrale (CVC), l'utilizzo di ventilatori meccanici, trauma, emodialisi, malnutrizione e altre infezioni.

I pazienti sottoposti a somministrazioni e.v. con sistemi POC e chiusi erano di solito soggetti ad una maggiore durata della degenza, solitamente sottoposti a ICU e che presentavano un tasso maggiore di tutti i fattori di rischio per BSI (utilizzo CVC, ventilazione meccanica, emodialisi, trauma, interventi chirurgici e altre infezioni).

Outcome dello studio è stato il numero di casi di BSI acquisiti in ospedale, definiti utilizzando ICD-9 diagnosis codes con spese di fatturazione per emocolture e antibiotici e.v.

Sono stati riscontrati casi di BSI in 20251 (0,5%) dei pazienti che hanno ricevuto almeno una somministrazione e.v. dei farmaci in studio; i pazienti del gruppo 3 e 4, mostravano una significativa riduzione del rischio di BSI (rispettivamente dello 0,2% e 0,3%) rispetto ai pazienti del gruppo 1 (0,5%). I dati aggiustati per le variabili di confondimento hanno dimostrato che sia le somministrazioni con sistemi POC sia con sistemi chiusi erano associate ad una riduzione del rischio di BSI rispetto alle somministrazioni e.v. effettuate esclusivamente con sistemi aperti. I pazienti del gruppo 4 mostravano il più basso tasso di BSI con una riduzione della probabilità pari all'88% (OR, 0,12; 95% CI, 0,06-0,23, $p < 0,0001$). Valutati separatamente, l'utilizzo esclusivo di sistemi POC-Activated o sistemi chiusi portava ad una riduzione del rischio di contrarre BSI, rispettivamente del 16% e del 12%.

Della popolazione iniziale di pazienti, il 52,9% che non aveva assunto antibiotici e.v. prima della diagnosi di BSI e dimissione, è stato incluso nell'analisi di sensitività; tra questi pazienti, la somministrazione con sistemi chiusi risultava associata ad una riduzione dell'86% del rischio di BSI, mentre i sistemi POC portavano ad una riduzione del 49%. Nessuno dei pazienti inclusi in questa analisi aveva ricevuto somministrazioni e.v. con entrambi i sistemi durante il ricovero.

Gli autori sottolineano come l'inaspettato risultato di una minore incidenza di BSI nei pazienti che avevano ricevuto entrambi i dispositivi, POC e chiuso, possa essere attribuibile al minor numero di pazienti in questa condizione. Inoltre, gli antibiotici e.v. possono aver costituito non solo il trattamento delle BSI ma anche esserne stata la causa. Falsi positivi possono essere dovuti ad eventuali contaminazioni dell'emocoltura. Come fattore di rischio di BSI è stata considerata solo la somministrazione e.v. precedente la data di diagnosi per BSI contratta in ospedale, escludendo altri potenziali fattori quali, trapianto di cellule staminali, neutropenia, chemioterapia, numero e durata degli accessi e.v.

I risultati di questo studio, quindi, portano a concludere che, l'utilizzo di sistemi di rilascio dei farmaci sia chiusi che POC è associato a una significativa riduzione del rischio di BSI nosocomiali, non riuscendo a dimostrare una superiorità dei sistemi chiusi come postulato nell'ipotesi iniziale.

Parole chiave: Infezioni del circolo ematico, sistemi di rilascio endovena, dispositivi medici.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Baxter Healthcare Corporation di cui uno degli autori è dipendente; inoltre gli altri 2 autori sono dipendenti della United BioSource Corporation che ha collaborato allo studio.

Riferimento bibliografico

Mercaldi CJ et al., Comparative risk of bloodstream infection in hospitalized patients receiving intravenous medication by open, point-of-care, or closed delivery systems, *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70: 957-65.

Diagnosi di cancro al seno e sopravvivenza in donne con protesi mammaria a fini estetici: revisione sistematica e metanalisi di studi osservazionali
A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

Negli ultimi anni, gli interventi di mastoplastica additiva (o aumento del seno) stanno diventando sempre più diffusi nella popolazione femminile, tanto che nel 2011 hanno rappresentato la procedura di chirurgia estetica più eseguita negli Stati Uniti con un incremento pari all'800% rispetto agli anni '90. Tuttavia, pur essendo diventata una procedura estetica comune, rimangono ancora sconosciuti gli effetti a lungo termine sulla salute. Fino ad oggi studi epidemiologici non hanno evidenziato un'associazione diretta tra impianto di protesi mammaria a fini estetici ed incremento di cancro al seno. L'unico elemento di rischio deriva dal fatto che le protesi, essendo radiopache, riducono la possibilità di visualizzare la presenza di tessuto neoplastico durante l'indagine mammografica, rendendone difficile la diagnosi precoce.

Obiettivo di questo studio è stato valutare lo stadio del tumore al momento della diagnosi e la sopravvivenza di donne con protesi mammarie a fini estetici rispetto a donne senza protesi, eseguendo una revisione sistematica degli studi pubblicati secondo le linee guida "Metanalisi degli studi osservazionali in epidemiologia" (MOOSE).

Per identificare gli studi eleggibili pubblicati in inglese o francese fino a settembre 2012 è stata condotta una ricerca sistematica impiegando le seguenti banche dati: Medline, Embase, Global health, CINAHL, IPAB, PsycINFO e Cochrane Library Database of Systematic Reviews. Le pubblicazioni risultate eleggibili (studi caso-controllo, di coorte e cross-sectional) hanno incluso studi condotti su donne affette da carcinoma mammario sottoposte, prima della diagnosi, a mastoplastica additiva a fini estetici paragonate ad un gruppo di donne controllo con diagnosi di cancro al seno precedentemente sottoposte ad altri interventi di chirurgia estetica o provenienti dalla popolazione generale.

La ricerca ha identificato 282 pubblicazioni di cui 12 rispondenti ai requisiti di eleggibilità per valutare la possibile associazione tra stadio del carcinoma mammario alla diagnosi e impianto di protesi, mentre 5 ulteriori studi sono stati identificati come eleggibili per eseguire una seconda metanalisi sulla sopravvivenza dopo diagnosi di cancro al seno nelle donne portatrici o meno di impianto mammario. Dalla prima metanalisi è stato calcolato un odds ratio (OR) pari a 1,26 (CI 95%: 0,99-1,60; P=0,058; con una moderata eterogeneità I²=35,6%) per uno stadio non localizzato di tumore alla diagnosi in donne portatrici di impianto mammario rispetto a quelle senza protesi. La seconda metanalisi ha rilevato una sopravvivenza significativamente ridotta dopo diagnosi di carcinoma mammario per le donne portatrici di protesi (HR: 1,38; CI 95%: 1,08-1,75; senza nessuna eterogeneità osservata I²=0.0%).

In conclusione, lo studio evidenzia che la mastoplastica additiva ha un effetto negativo sulla sopravvivenza di donne a cui successivamente è stato diagnosticato cancro al seno. Tuttavia, tali risultati sono da interpretarsi con cautela dal momento che alcuni studi inclusi in questa metanalisi non sono stati aggiustati per i principali fattori di confondimento e, di conseguenza, risulta necessarie eseguire ulteriori indagini sugli effetti a lungo termine delle protesi mammarie in riferimento a diagnosi e prognosi di tumore al seno.

Parole chiave: cancro al seno, protesi mammarie, sopravvivenza.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Lavigne E et al. Breast cancer detection and survival among women with cosmetic breast implants: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f2399. doi: 10.1136/bmj.f2399.

Stabilire un prezzo per l'innovazione dei dispositivi medici: l'esempio dell'artroplastica totale del ginocchio

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Molti dispositivi medici sono commercializzati in base a una presunta riduzione del fallimento a lungo termine dei dispositivi e/o degli eventi avversi. Questo generalmente dai dati di laboratorio o ex vivo scelti per l'estrapolazione degli outcome a lungo termine nell'uomo, che non possono essere valutati in studi clinici a breve termine. Visti i costi e le limitazioni degli studi prospettici a lungo termine sui dispositivi innovativi, i modelli di simulazione sono una metodologia ideale per valutare le tecnologie attuali e anticipare le potenziali conseguenze di quelle future.

Scopo dello studio è stato valutare il rapporto costo/beneficio e le implicazioni economiche a lungo termine associate all'uso di impianti innovativi per l'artroplastica totale del ginocchio utilizzando un modello di simulazione. Lo studio ha inteso definire le condizioni in cui gli impianti innovativi possono offrire benefici clinici e giustificare incrementi di spesa rispetto a quelli in cui le tecnologie innovative risultano in un maggior costo e in un valore economico non favorevole.

È stato utilizzato un modello di simulazione di osteoartrite del ginocchio, il modello Osteoarthritis Policy o OAPol (modello che utilizza una serie di transizioni annuali per descrivere l'evoluzione naturale dell'osteoartrite del ginocchio), per prevedere gli outcome chirurgici economici e clinici associati agli impianti innovativi per l'artroscopia totale del ginocchio (ad es., polietilene reticolato o altri biomateriali innovativi) in confronto agli impianti standard (ad es., componenti tibiali in polietilene ad altissimo peso molecolare) in persone con osteoartrite del ginocchio in stadio terminale (grado IV di Kellgren-Lawrence). I parametri per definire il modello sono stati ricavati da dati di letteratura, dai Medicare Claims e del National Health and Nutrition Examination Survey e sono stati validati utilizzando un campione rappresentativo di pazienti. Sono state così individuate le caratteristiche della popolazione quali età, sesso, etnia, nonché la presenza di comorbidità (obesità, patologie cardiovascolari, altri disordini muscolo-scheletrici non-osteoartrite) e sono state definite 4 coorti: età compresa tra 50-59 anni senza comorbidità, età compresa tra 50-59 anni con comorbidità, età compresa tra 70-79 anni senza comorbidità, età compresa tra 70-79 anni con comorbidità.

Outcome primario è stato il quality-adjusted life expectancy (QALE). Outcome chirurgici di efficacia hanno compreso: sollievo dal dolore e assenza di fallimento tecnico (definito come percentuale di individui che richiedono o che sono qualificati per una revisione della chirurgia per fallimento meccanico) e sono stati valutati sia a breve (1 anno) che a lungo termine. Inoltre, per l'analisi economica, sono stati valutati i costi di vita, e il rapporto costo/efficacia inteso come incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Il presupposto degli autori è stato che gli impianti innovativi offrono dal 5% al 70% di riduzione del fallimento a lungo termine a fronte di un aumento del costo rispetto agli impianti standard dal 20% al 400%.

La sopravvivenza a 20 anni dopo artroplastica totale del ginocchio è risultata del 80,7% tra i soggetti senza comorbidità e di età 50-59 anni e del 13,6% tra i pazienti con comorbidità ed età 70-79 anni. Tra i soggetti senza comorbidità ed età 50-59 anni la sopravvivenza ed il mantenimento del primo impianto a 20 anni è stata del 64,9%, contro l'11% nel gruppo con comorbidità ed età 70-79 anni. Il QALE dopo l'uso di impianti standard è stato pari a 16,43 per il primo gruppo vs 7,57 per il secondo. Gli impianti che offrono una riduzione $\leq 50\%$ nel fallimento a lungo termine dell'artroplastica totale del ginocchio ed un aumento $\geq 50\%$ del costo hanno determinato un ICER < 100.000 \$ in rapporto all'età o alle comorbidità presenti. Un impianto che offre una riduzione del fallimento a lungo termine del 20% con un aumento del costo del 50% ha portato ad un ICER < 150.000 \$ per QALE raggiunto solo nei soggetti senza

comorbidità e di età 50-59 anni. L'aumento del fallimento a breve termine ha causato una riduzione del rapporto costo/efficacia in tutti i gruppi considerati. L'aumento delle probabilità di fallimento a lungo termine tra i soggetti giovani è risultato in un incremento del rapporto costo/efficacia tra i pazienti più giovani, più sani e più attivi.

Gli autori riportano che lo studio può essere limitato dall'uso di studi di laboratorio per stimare la riduzione proporzionale del fallimento dell'impianto che potrebbe aver causato una sopravvalutazione dei reali benefici clinici degli impianti innovativi. Il rapporto costo/efficacia potrebbe essere stato sottostimato e la variabilità del prezzo di acquisto da parte dell'ospedale potrebbe risultare in differenze di costo/efficacia tra le diverse strutture. Inoltre, l'impatto della tecnica chirurgica adottata sul rapporto costo/efficacia non è stato valutato. Infine, non è stato considerato che la decisione di adottare un impianto innovativo oggi può "bypassare" l'opzione di un impianto anche migliore in futuro.

In conclusione, anche se gli impianti innovativi portano ad un aumento delle complicanze a breve termine, l'impatto sul rapporto costo/efficacia complessivo è piccolo in quelle situazioni in cui gli impianti innovativi offrono benefici sostanziali nei confronti del fallimento a lungo termine. Al contrario, nelle situazioni in cui le complicanze a breve termine sono ridotte con l'impiego dei dispositivi innovativi, il rapporto costo/efficacia è più favorevole. Infine, gli autori affermano che l'approccio modellistico qui descritto può e dovrebbe migliorare lo sviluppo dei dispositivi medici identificando la popolazione ottimale sui cui testare le nuove tecnologie e fornire a medici, infermieri e pazienti informazioni dettagliate sui benefici clinici attesi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: dispositivi medici innovativi, artroscopia totale del ginocchio, rapporto costo/efficacia.

Riferimento bibliografico

Suter L.G. et al., Placing a price on medical device innovation: the example of total knee arthroplasty. PloS One. 2013 doi: 10.1371/journal.pone.0062709.

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
ISSN 2282-474X

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Serena Bodei (Università di Brescia) A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)

Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli)
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

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.

DI SCLAMER – 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.

RI CEZIONE NEWSLETTER

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