



Newsletter numero 132 del 15.10.2013

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

- Fattori presenti alla prima visita predittivi per la risposta al placebo in bambini e adolescenti con disordini dello spettro autistico: un trial clinico randomizzato multicentrico
- Terapia farmacologica di associazione per il trattamento del dolore cronico: dalla ricerca alla pratica clinica
- Terapia di combinazione precoce con telmisartan/amlodipina per un rapido raggiungimento dei *target* pressori ottimali
- Vedolizumab come terapia di induzione e mantenimento della colite ulcerosa
- Il vedolizumab come terapia d'induzione e di mantenimento della malattia di Crohn
- Efficacia e sicurezza di abiraterone acetato in un sottogruppo di pazienti anziani (≥ 75 anni) con carcinoma prostatico metastatico *castration-resistant* dopo chemioterapia con docetaxel
- Segnalazione spontanea di reazioni cutanee gravi con inibitori delle protein-chinasi
- Associazione tra disturbi muscolo-scheletrici e uso di gliptine: rassegna di report spontanei

Fattori presenti alla prima visita predittivi per la risposta al placebo in bambini e adolescenti con disordini dello spettro autistico: un trial clinico randomizzato multicentrico

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'autismo è una sindrome per la quale non esistono ancora cure riconosciute e, negli ultimi anni, sono stati valutati numerosi farmaci attivi sul sistema nervoso centrale con risultati contraddittori. L'unico dato emerso con certezza da questi studi è l'importanza della risposta al placebo. Ad esempio, uno studio osservazionale di Horvath ha dimostrato che il deficit nell'interazione sociale di pazienti autistici migliorava notevolmente in seguito alla somministrazione di secretina. Questa osservazione ha spinto a valutare il potenziale utilizzo di questa sostanza tramite 15 studi controllati che hanno coinvolto 600 pazienti. In effetti, questi studi hanno dimostrato che la somministrazione di secretina era efficace in una significativa percentuale di pazienti affetti da autismo ma anche che il placebo curava una percentuale simile o superiore di pazienti, nonostante il tipo di malattia e i sintomi monitorati per valutare la risposta non facessero predire una significativa risposta al placebo (*Res Dev Disabil.* 2005;26:87-97; *Pediatrics.* 2011;127:e1322-e1325). In tutti gli studi controllati che hanno riguardato pazienti affetti da autismo e che hanno adottato un criterio dicotomico (risposta/non risposta), la risposta al placebo varia tra il 20% e il 50% (in tabella gli autori ne mostrano 22, in 6 dei quali più del 30% dei pazienti trattati con placebo sono stati considerati responsivi alla terapia). Risultati simili sono stati ottenuti negli studi sul trattamento della depressione infantile.

La diversa efficacia di un trattamento descritta da studi diversi (cioè la presenza o assenza di risposta al trattamento) è innanzitutto dovuta alla diversa risposta al placebo. Alcuni fattori sono stati collegati ad una alta frequenza di risposta al placebo, inclusi un livello di depressione meno grave, età più giovane e il numero dei centri che partecipavano allo studio. Anche un riesame degli studi sulla depressione nell'adulto ha dimostrato che la risposta all'antidepressivo è correlata ad una patologia più severa.

Per quanto riguarda la risposta al placebo di bambini autistici, è stato ipotizzato che alcuni fattori possano modificare la risposta al placebo. In uno studio che ha comparato risperidone al placebo, è stato dimostrato che il reddito delle famiglie e il livello di istruzione dei genitori correlava positivamente con la risposta al placebo e al trattamento. È importante minimizzare il rischio di includere bambini in studi clinici che falliscono (cioè non producono evidenza a favore o contro il farmaco sperimentato) e un'alta frequenza di risposta al placebo diminuisce la probabilità di ottenere dati statisticamente significativi. È, dunque, importante diminuire la percentuale di pazienti che rispondono al placebo.

Scopo della ri-analisi di uno studio effettuato dal network STAART (*Studies to Advance Autism Research and Treatment*) sull'efficacia del citalopram è stato quello di verificare se la risposta dei pazienti autistici al placebo potesse essere prevista sulla base di predittori specifici rilevabili alla prima visita.

Lo studio ri-analizzato è stato quello che ha dimostrato l'inefficacia del citalopram in bambini autistici con alti livelli di comportamento ripetitivo (*Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):583-590). Questo studio ha incluso 149 bambini autistici, 76 dei quali assegnati al gruppo placebo. Era definito *responder* quel paziente che era migliorato di 1 o 2 punti (molto o moltissimo) secondo il punteggio "Clinical Global Impression-Improvement", 12 settimane dopo la visita di baseline.

Per quanto riguarda i potenziali fattori predittivi alla baseline, sono stati valutati i sintomi con un gran numero di scale validate quali ABC (*Aberrant Behavior Checklist*), CASI (*Child and Adolescent Symptom Inventory*), *Repetitive Behavior Scale-Revised*, *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* e *Vineland Adaptive Behavior Scale*, compreso il sotto-punteggio per i bambini. I sintomi sono stati valutati dai tutori e supervisionati da un clinico che non era a conoscenza né del farmaco assunto né degli effetti avversi. Come potenziali fattori predittivi al basale, sono stati anche valutati età del tutore, il suo livello d'istruzione, il livello occupazionale, l'etnia, il numero di gravidanze e gli esiti del questionario denominato "Caregiver Strain Questionnaire" (valuta la misura con cui i tutor e le famiglie rispondono alla responsabilità, le richieste e le difficoltà derivanti dalla gestione di un bambino con disturbi comportamentali o emotivi).

Sono stati valutati anche potenziali fattori confondenti quali età, sesso, la gravità globale dei sintomi (attraverso il punteggio del *Clinical Global Impression-Severity scale*), i segni vitali,

l'indice di massa corporea (BMI), lo stato puberale, il quoziente intellettivo, trattamenti pregressi, centri in cui è stato effettuato lo studio, effetti avversi.

Molti dei potenziali fattori predittivi rilevati al basale e concernenti i sintomi sono risultati statisticamente correlati alla risposta, soprattutto nel gruppo placebo. Per tutti questi fattori predittivi (tranne uno) peggiore era il livello dei sintomi, meno probabile era la probabilità di risposta al placebo. Tra i fattori confondenti, è stata osservata solo la correlazione tra la risposta e il BMI (minore BMI, risposta più probabile), che dunque è stato incluso come fattore di correzione.

Per rendere più immediatamente comprensivo il risultato, gli autori hanno raggruppato i diversi questionari in 3 gruppi. Nel primo gruppo sono stati inseriti i questionari che valutavano la tendenza del paziente ad avere un comportamento distruttivo, nel secondo quelli che valutavano la gravità dell'autismo e l'umore, nel terzo quelli che riguardavano la tipologia del tutore. Per ciascun gruppo è stata calcolata la mediana e sono state formate 2 categorie: pazienti al di sopra della mediana (punteggio alto) e pazienti al di sotto della mediana (punteggio basso). In tutti i gruppi la risposta al placebo è stata superiore nei pazienti con un punteggio basso (RR compreso tra 2 e 2,5) e tale differenza diviene significativa quando i 3 indici vengono considerati insieme ($P < 0,013$). Al contrario, nel gruppo trattato con citalopram la tendenza era inversa (risposta superiore nel gruppo con punteggio più alto) senza poter dimostrare differenze significative.

Il lavoro originale ha dimostrato che citalopram non era efficace. Applicando le correlazioni appena descritte gli autori si sono chiesti se il risultato fosse cambiato nel caso in cui fossero stati arruolati pazienti i cui tutori risultavano avere un punteggio al di sopra della mediana. In questo modo è stato osservato un *trend* nella sottoscala ABC riguardante l'irritabilità, nonostante le differenze non siano risultate significative a causa della numerosità troppo piccola del campione.

Il *Caregiver Strain Questionnaire* valuta l'umore e la fatica del *caregiver* e anche la preoccupazione relativa al futuro della famiglia e del bambino. Questo questionario può quindi servire anche per valutare in modo approssimativo il livello di speranza e ottimismo rispetto al trattamento che sta per essere intrapreso.

Questo studio concorda con gli altri studi nello stabilire che i pazienti che stanno meglio hanno una probabilità più alta di rispondere al placebo. Al contrario, si discosta dagli altri studi dimostrando che questa correlazione non si osserva nei pazienti trattati col farmaco.

Gli autori discutono anche la grande differenza di risposta al placebo tra i diversi studi riguardanti pazienti affetti da spettro autistico e sostengono che tale differenza potrebbe essere dovuta a come viene progettato lo studio e che una riflessione su questo potrebbe portare a studi con un livello inferiore di risposta al placebo. In conclusione, questo studio sottolinea la necessità di progettare studi clinici con una numerosità tale da permettere di rielaborare i dati relativamente a sottogruppi di pazienti arruolati nello studio e evidenzia la necessità di nuovi studi clinici controllati con placebo sui farmaci usati nella pratica clinica per trattare i pazienti autistici al fine di valutare adeguatamente il beneficio/rischio di ciascun farmaco.

Questa analisi suggerisce l'esistenza di strategie capaci di predire la risposta al placebo e potenzialmente capaci di minimizzare tale risposta in studi clinici randomizzati su bambini e adolescenti con disordini dello spettro autistico.

Nell'editoriale di accompagnamento, l'autore sottolinea che i pazienti meno gravi rispondono molto di più al placebo che al citalopram e cioè il citalopram ha un effetto negativo su questi pazienti. Gli autori dello studio hanno sospettato che ciò fosse dovuto agli effetti avversi del farmaco, ma analisi ulteriori hanno portato ad escludere questa ipotesi. Una ipotesi diversa potrebbe essere che l'aumento dei livelli di serotonina sia controproducente nei pazienti che sono meno gravi.

Un altro dato di difficile comprensione è che la risposta al farmaco non risulta correlata alla gravità della malattia. Infatti, secondo un'accettata teoria, più il paziente sta male, più è probabile la risposta al trattamento dal momento che il paziente affetto da malattia grave ha più margini di miglioramento degli altri. La mancanza di correlazione in questo studio suggerirebbe che, in effetti, il citalopram non è un farmaco attivo sui pazienti affetti da spettro autistico.

L'ipotesi formulata dallo studio, cioè che l'effetto placebo si minimizza arruolando pazienti molto gravi è dimostrata dalla bassa frequenza di risposta al placebo e dalla grande efficacia nello studio, che ha valutato il risperidone negli autistici arruolando solo pazienti affetti da disordine autistico, probabilmente il più severo dello spettro autistico.

Infine, viene sottolineato come i clinici dovrebbero essere consapevoli che ciascun paziente merita di usufruire appieno dell'effetto placebo. Questo può essere ottenuto prescrivendo supplementi nutrizionali sicuri (ad esempio, olio di pesce mercurio-free) e monitorando frequentemente il paziente con metodi simili a quelli adottati da uno studio clinico. Nonostante non sappiamo ancora come il placebo agisca, è indubbio che gli effetti di un farmaco prescritto dipendano non solo dal proprio meccanismo d'azione ma anche dall'effetto placebo.

Conflitti di interesse: Una degli autori ha ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche.

Parole chiave: autismo, placebo, ri-analisi dello studio STAART sul citalopram

Riferimenti bibliografici

King BH et al. Baseline Factors Predicting Placebo Response to Treatment in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. A Multisite Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2698. Pubblicato on line 23 Settembre 2013.

L.E Arnold. Placebo Response and the Company It Keeps. JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2704. Pubblicato on line 23 Settembre 2013.

Terapia farmacologica di associazione per il trattamento del dolore cronico: dalla ricerca alla pratica clinica

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il dolore cronico, frequentemente associato a patologie neurologiche, ma spesso trascurato, viene trattato con differenti classi di farmaci. Quelli attualmente in uso sono limitati da un'efficacia incompleta e/o dalla comparsa di eventi avversi dose-correlati. Numerosi studi clinici hanno valutato l'associazione di due farmaci (inclusi antidepressivi, antiepilettici, FANS, oppioidi) per il trattamento del dolore neuropatico, della fibromialgia, dell'artrite e di altre patologie. In molti casi il trattamento combinato si è dimostrato superiore alla monoterapia, in altri casi, invece, non è stato riscontrato un evidente miglioramento dei benefici e della tollerabilità. Sebbene l'associazione di più farmaci sia da tempo usata per il trattamento di patologie, quali asma, ipertensione e neoplasie, solo recentemente questo approccio è stato introdotto nella gestione del dolore cronico. Attualmente, nonostante più del 50% dei pazienti affetti da dolore cronico sia in trattamento con due o più analgesici, vi sono ancora poche evidenze a favore di tale approccio. Attraverso la conoscenza dei molteplici meccanismi che sottendono la modulazione e la trasmissione nocicettiva, nonché delle interazioni sinergiche tra i diversi farmaci impiegati, si può fornire un trattamento migliore, in termini di analgesia, ed una riduzione delle reazioni avverse, rispetto alla monoterapia.

Scopo della revisione è quello di discutere i dati ad oggi disponibili derivanti da studi pre-clinici e clinici e i dati a favore della gestione pratica e razionale della terapia di associazione nel trattamento del dolore.

Il dolore acuto nocicettivo compare in presenza di stimoli nocicettivi e si risolve in breve tempo, una volta rimossi lo stimolo algogeno. In caso di dolore cronico, si assiste ad un aumento della trasmissione del segnale nocicettivo per la presenza o di uno stimolo sostenuto a livello dei nervi sensoriali periferici o di anomalie in quella parte del sistema nervoso che modula l'attività sensoriale.

Il dolore cronico è tipicamente distinguibile in tre forme: infiammatorio (es. artrite), neuropatico (es. nevralgia postherpetica) e idiopatico (es. fibromialgia). In base al sito della lesione e al tipo di patologia, il dolore neuropatico si suddivide, inoltre, in: dolore periferico, spinale e centrale. Il dolore infiammatorio rappresenta la risposta ad un danno tissutale ed è spesso accompagnato da infiammazione neurogenica. È scatenato dal rilascio di sostanze

proinfiammatorie (es. prostanoidei, bradichinina) che riducono la soglia di attivazione dei nocicettori presenti a livello del tessuto infiammato, determinando, a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), risposte anomale agli stimoli sensoriali, come risultato di un'aumentata eccitabilità neuronale. Tali eventi, che si compiono in pochi minuti, possono generare lesioni tissutali per alcune ore o giorni. Tipicamente il dolore infiammatorio si accompagna a gonfiore, arrossamento ed aumento della temperatura. Il dolore neuropatico si caratterizza per lesioni che interessano i nervi periferici o centrali, con perdita degli stimoli sensoriali; la sensazione algica, pertanto, è originata e mantenuta da una disfunzione del tessuto nervoso e non è più quindi strettamente collegata a un danno tissutale. Il dolore idiopatico, infine, si caratterizza per un'aumentata sensibilità locale o generalizzata agli stimoli nocivi e non nocivi; di solito, l'assenza di infiammazione, lesioni ai nervi e patologie psichiatriche maggiori rappresentano un criterio di esclusione della patologia. Queste sottocategorie risultano, tuttavia, artificiose, poiché non rispettano la variabilità individuale; il paziente affetto da dolore cronico può infatti presentare contemporaneamente caratteristiche dei tre tipi di dolore menzionati, come nel caso del dolore osteoartrosico che, classificato come dolore infiammatorio, può presentare componenti neuropatiche (effetti irritanti dal tessuto infiammato alle fibre nervose afferenti) e neuroplastiche (ipersensibilità centrale da una sostenuta attività periferica). Caratteristiche comuni ai differenti tipi di dolore sono la sensazione di dolore anche a stimoli di bassa intensità, la propagazione dello stesso oltre l'area lesionata, il prolungamento della sensazione algica, nonché l'aumento del dolore a stimoli ripetuti; tali fenomeni sono attribuibili all'aumentata sensibilità sensoriale a livello del SNC.

La diagnosi e l'identificazione dei processi patologici alla base del dolore cronico richiedono un esame clinico, facilitato mediante l'ausilio di questionari validati, quali *Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs* (LANNS), *painDETECT**, *ID-Pain*** e *Douleur Neuropathique 4* (DN4)***. Oltre all'indagine clinica, è necessario poi effettuare un'accurata valutazione sensoriale, al fine di identificare anomalie ipoestetiche ed iperestetiche, che caratterizzano il dolore neuropatico.

- Il trattamento farmacologico migliore dovrebbe fornire sollievo dal dolore con minimi eventi avversi correlati al trattamento prescelto. Poiché il dolore cronico si accompagna spesso a disturbi dell'umore, del sonno e d'ansia, il trattamento farmacologico di elezione è quello che agisce anche su tali sintomi secondari. Le tipiche sensazioni di ipereccitabilità (iperalgia e allodinia), invece, possono essere efficacemente trattate con analgesici, antiepilettici, antidepressivi e oppioidi. Tali farmaci esplicano, rispettivamente, la loro azione sui canali del Ca^{2+} , del Na^+ , sui meccanismi di captazione delle monoamine, sui recettori di membrana accoppiati a proteine G, tutti espressi a livello dei neuroni del sistema nervoso periferico, spinale, centrale, limbico e delle strutture corticali.

- La somministrazione di singoli farmaci per il trattamento del dolore cronico comporta spesso un'efficacia limitata; occorre, pertanto, sviluppare farmaci nuovi e più efficaci o identificare utili associazioni di più farmaci, tra quelli attualmente disponibili. Non sempre la combinazione di più farmaci si è dimostrata superiore alla monoterapia. Ad esempio, nel trattamento della radicolopatia lombare, la terapia con nortriptilina o morfina ha dimostrato la stessa efficacia della combinazione dei due farmaci, mentre nel trattamento della sindrome dell'arto fantasma la ketamina è risultata più efficace dell'associazione ketamina+calcitonina. Infine, il trattamento della nevralgia postherpetica con flufenazina ed amitriptilina non si è dimostrato superiore (in termini di analgesia indotta) al trattamento con la sola amitriptilina, ed ha determinato, inoltre, una maggiore sedazione.

- La scelta della politerapia deve essere dettata dal razionale che giustifica la terapia di associazione. In generale, due farmaci, entrambi con effetti analgesici, possono indurre una maggiore riduzione del dolore. Ciò può dipendere sia dal fatto che l'aggiunta del secondo farmaco esplica un'azione complementare al primo, sia perché il secondo è in grado di antagonizzare gli eventi avversi indotti dal primo o perché l'associazione determina la massima efficacia a basse dosi tali da ridurre gli eventi avversi totali.

Metodologie avanzate negli studi pre-clinici hanno permesso di identificare più facilmente i meccanismi che stanno alla base del dolore neuropatico e infiammatorio. Un tessuto lesionato comporta l'attivazione continua dei nocicettori periferici e la liberazione di mediatori chimici, come i prostanoidei, a livello dell'area danneggiata. Questo aspetto spiega il razionale d'uso dei FANS nel caso di dolore associato a processi infiammatori. Al contrario, cambiamenti nei canali ionici, ed in particolare nei canali del Na^+ , come risultato di una lesione o patologia, sembrano

causare dolore periferico neuropatico anomalo. Pertanto, l'utilizzo di farmaci in grado di bloccare i suddetti canali, quali carbamazepina, lidocaina o mexiletina, rappresenta una valida terapia.

I traumi nervosi causano una propagazione dell'impulso anomala attraverso la via spinale e cambiamenti nei canali del Ca^{2+} (es. aumento del numero dei canali e delle subunità), con conseguente aumento nel rilascio di neurotrasmettitori (glutammato e sostanza P) e, quindi, aumentata sensibilità spinale. Il glutammato e la sostanza P, responsabili dell'attivazione dei recettori NMDA, determinano un aumento dell'intensità del dolore e della sensibilità centrale, entrambi plausibili meccanismi per stati di dolore cronico. È proprio a tale livello che la ketamina esercita i propri effetti, modulando l'attività dei recettori NMDA. Altri farmaci, invece, agiscono modificando l'equilibrio tra eccitazione/inibizione nel dolore cronico; con un incremento dell'inibizione (oppioidi) o una riduzione dell'eccitabilità (gabapentin) è possibile infatti ristabilire uno stato fisiologico normale a livello spinale, del tronco cerebrale e delle vie centrali. Farmaci come il gabapentin o il pregabalin agiscono legandosi alla subunità $\alpha 2\delta$ dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e determinano, in questo modo, un'interruzione dell'attività dei suddetti canali in corrispondenza della membrana sinaptica e una riduzione dell'ingresso di Ca^{2+} nei neuroni. Gli oppioidi esercitano la loro azione a livello del midollo spinale, dove la combinazione tra inibizione presinaptica e postsinaptica riduce notevolmente il rilascio dei neurotrasmettitori e l'attività neuronale. Gli antidepressivi che inibiscono la ricaptazione di serotonina e noradrenalina (duloxetina) risultano utili come trattamento adiuvante quando la terapia con gabapentin è al *plateau*.

- La massima efficacia clinica della terapia farmacologica di associazione richiede un'attenta valutazione al fine di bilanciare gli effetti benefici e le interazioni tra i farmaci co-somministrati. È importante, dunque, considerare le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci associati. A tal proposito, le interazioni farmacologiche che determinano eventi avversi dovrebbero essere evitate. Ad esempio, dati ottenuti da *case-report* e studi *in vitro* suggeriscono che la concomitante assunzione di inibitori della ricaptazione di serotonina (amitriptilina, desipramina, duloxetina) e altri farmaci analgesici in grado di bloccare anch'essi tale ricaptazione (tramadolo) può determinare un incremento del rischio della sindrome serotoninergica, patologia potenzialmente letale associata a cambiamenti dello stato mentale, iperattività autonoma e disfunzione neuromuscolare. Un altro importante evento avverso osservato è il prolungamento dell'intervallo QT, associato alla terapia con antidepressivi triciclici, inibitori della ricaptazione di serotonina e metadone. Inoltre, la combinazione di tali farmaci è stata associata anche ad un aumento del rischio di torsione di punta, una forma letale di aritmia. Infine, è da sottolineare un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale quando i FANS sono somministrati in associazione agli antidepressivi (es. amitriptilina e venlafaxina).

L'associazione di due farmaci con attività analgesica complementare determina un miglioramento del profilo di efficacia e tollerabilità. Ad esempio, i risultati di una meta-analisi condotta sul dolore post-operatorio hanno dimostrato l'efficacia del trattamento combinato tra FANS e oppioidi ed, al contempo, la riduzione degli eventi avversi (sedazione, nausea e vomito). È stato, tuttavia, dimostrato che il dolore neuropatico risponde bene al trattamento con farmaci che inducono depressione sul SNC (antidepressivi, antiepilettici, oppioidi) ed è noto che l'associazione di due farmaci appartenenti a queste classi comporta inevitabilmente un aumento del rischio di eventi avversi da depressione del SNC.

In uno studio clinico randomizzato che ha valutato la massima dose tollerata di gabapentin, morfina e dell'associazione gabapentin+morfina nel trattamento del dolore neuropatico, ha dimostrato che gli eventi avversi a carico del SNC (sedazione) sono risultati meno frequenti nella terapia combinata, probabilmente perché la titolazione della dose, individuale e flessibile, è stata sospesa al verificarsi degli eventi avversi. Inoltre, le dosi massime tollerate sono state significativamente più basse per la terapia combinata rispetto alla monoterapia, fenomeno da attribuire probabilmente alla sovrapposizione degli effetti sul SNC. Risultati simili sono stati ottenuti in un secondo studio clinico randomizzato che ha valutato le dosi massime tollerate di nortriptilina e gabapentin. Anche in questo caso, infatti, le massime dosi tollerate sono risultate inferiori durante la co-somministrazione dei farmaci ed, inoltre, è stato riscontrato un miglioramento dei disturbi del sonno nella terapia combinata rispetto alla monoterapia. Uno studio clinico multicentrico, condotto in doppio cieco, per il quale sono stati arruolati 804 pazienti, ha confrontato l'efficacia dell'associazione pregabalin+duloxetina (rispettivamente,

300 mg/die e 60 mg/die) contro la monoterapia ad alte dosi di pregabalin (600 mg/die) o duloxetina (120 mg/die) in pazienti affetti da neuropatia diabetica che non avevano risposto alla monoterapia a bassi dosaggi (300 mg/die e 60 mg/die). Tutti gli *outcome* secondari hanno confermato la superiorità dell'associazione dei farmaci.

Da recenti studi, è emerso, inoltre, che le associazioni di farmaci più frequentemente somministrate nel paziente con dolore cronico includono paracetamolo e oppioidi (es. codeina) o tramadolo, miorilassanti e oppioidi, antidepressivi e antiepilettici o oppioidi, antiepilettici e oppioidi. Tuttavia, evidenze che supportino tali associazioni sono limitate. Da una revisione *Cochrane* del 2012 sono stati identificati 21 studi clinici randomizzati, dai quali sono state riscontrate le seguenti associazioni di farmaci: oppioidi e gabapentin o pregabalin (4 studi; 578 pazienti), flufenazina e antidepressivo triciclico (3 studi; 90 pazienti), oppioidi e antidepressivo triciclico (2 studi; 77 pazienti), gabapentin e nortriptilina (1 studio; 56 pazienti) e numerose altre combinazioni in 11 studi clinici. La conclusione di tale revisione è stata che molti studi di buona qualità dimostrano la superiorità dell'associazione di due farmaci rispetto alla monoterapia, ma il numero di studi disponibili per una specifica associazione preclude la possibilità di fornire raccomandazioni per il trattamento del dolore neuropatico.

- La terapia farmacologica di associazione dovrebbe tenere in considerazione le modalità di somministrazione del secondo farmaco rispetto al primo, ossia se esso è introdotto contemporaneamente o successivamente (*add-on*) a quest'ultimo.

Al fine di ridurre nel paziente l'esposizione a più farmaci e, quindi, potenzialmente a maggiori rischi, è preferibile iniziare il trattamento con un solo farmaco (A) e, qualora il farmaco si dimostri efficace e ben tollerato, continuarne l'assunzione. Se il farmaco A determina eventi avversi non tollerati, tale farmaco dovrebbe essere sospeso e sostituito con un altro farmaco (B). Se il farmaco A è ben tollerato ma non riduce del tutto il dolore, si può aggiungere il secondo farmaco B (*add-on*). Quando i farmaci A e B agiscono entrambi deprimendo il SNC (antidepressivi, anticonvulsivanti e oppioidi), la dose del primo farmaco viene titolata fino alla dose massima tollerata, al fine di garantire il massimo sollievo dal dolore; pertanto, la titolazione della dose del farmaco B potrebbe essere limitata dagli eventi avversi del farmaco A, sovrapponibili a quelli del farmaco B. Se, invece, i farmaci A e B sono somministrati contemporaneamente a bassi dosaggi e titolati in maniera simile ai massimi dosaggi tollerati, si può raggiungere un miglior rapporto tra i dosaggi.

In conclusione, i risultati di questa revisione suggeriscono che la terapia farmacologica di associazione rappresenta una strategia importante, ma ancora non sufficientemente studiata. Ulteriori studi saranno necessari per identificare le associazioni farmacologiche ottimali che riducano anche i rischi ai quali i pazienti possono essere esposti in caso di politerapia.

Vi è, quindi, la necessità di analizzare le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche che intercorrono tra i farmaci somministrati contemporaneamente, al fine di definire un rapporto ottimale tra le dosi. Alcune, anche se non tutte, le evidenze ad oggi disponibili dimostrano la superiorità di alcune associazioni rispetto alla monoterapia, suggerendo come la ricerca in tale campo possa portare ad un miglioramento degli esiti clinici.

Parole chiave: dolore cronico, terapia farmacologica di associazione, revisione.

Conflitti di interesse: Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti o onorari da alcune Aziende Farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Gilron I et al. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *The Lancet Neurology* (2013). [Epub ahead of print].

Note:

* *PainDETECT* è un questionario costituito da 7 domande che indirizzano la frequenza e la qualità dei sintomi neuropatici, con punteggi che vanno da 0 a 5 (0=mai e 5=molto forte); 1 domanda che definisce l'evoluzione del dolore nel tempo e 1 domanda che valuta il dolore radiale.

** *ID Pain test* prevede 6 domande relative alle caratteristiche del dolore avvertito dal paziente. Poiché solo una domanda è associata al dolore nocicettivo, solo questa può dare un punteggio negativo. Il punteggio totale varia, dunque, tra -1 e 5: molto probabile se = 4 o 5, probabile se = 2 o 3, possibile se

= 1 e improbabile se = 0 o -1. Più è alto il punteggio e più è probabile la presenza di una componente neuropatica.

*** Il DN4 è un questionario sviluppato da Bouhassira e colleghi che comprende sia l'utilizzo di descrittori verbali che di segni neurologici raccolti esaminando il paziente. Un punteggio di 1 è dato ad ogni risposta positiva e un punteggio di 0 a ciascuna risposta negativa. Il cut-off per la diagnosi del dolore neuropatico è un punteggio totale di 4/10. Se il punteggio è ≥ 4 vi è una maggiore probabilità di soffrire di dolore neuropatico.

Terapia di combinazione precoce con telmisartan/amlodipina per un rapido raggiungimento dei target pressori ottimali

A cura del Dott. Vincenzo Urso

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio per patologie cardiovascolari (CV), per cui l'ottenimento di valori pressori ottimali in tempi adeguati rappresenta un importante obiettivo della terapia antipertensiva, per ridurre il rischio CV e prevenire il danno d'organo associato all'ipertensione. La maggior parte delle linee guida concorda con l'idea che sia necessaria una terapia di combinazione per ottenere adeguati valori pressori, tuttavia solo il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) raccomanda l'utilizzo di una terapia di combinazione antipertensiva iniziale, quale, per esempio l'associazione sartani e calcio antagonisti. La combinazione di inibitori del sistema renina-angiotensina e calcio antagonisti è risultata infatti superiore nella prevenzione del rischio CV rispetto alla combinazione dei primi con i diuretici, come è stato mostrato nello studio clinico ACCOMPLISH (N Engl J Med 2008; 359: 2417-28). Sembrerebbe inoltre che la combinazione di telmisartan con amlodipina sia capace di determinare una riduzione maggiore della pressione arteriosa rispetto all'utilizzo dei singoli farmaci in monoterapia. Tale combinazione è risultata efficace in ogni stadio dell'ipertensione così come in presenza di comorbidità come diabete, obesità e sindrome metabolica.

Per ottenere maggiore chiarezza sull'argomento sono stati comparati i dati provenienti da otto studi clinici che hanno analizzato gli effetti della combinazione terapeutica telmisartan+amlodipina rispetto alle rispettive monoterapie, focalizzando l'attenzione sull'azione antipertensiva nelle prime fasi di trattamento.

Lo studio è stato condotto utilizzando il *database* dei *trial* clinici della azienda Boehringer Ingelheim, ricercando gli studi che utilizzavano terapie di combinazione o monoterapie rispettivamente con telmisartan ed amlodipina con e con misurazioni pressorie effettuate alla quarta settimana o precedentemente. Tale ricerca identificava otto studi randomizzati in doppio cieco includendo anche studi che non prevedevano un periodo con trattamento antipertensivo di *run-in* o quelli con pazienti non-*responder* a pretrattamenti con amlodipina o telmisartan in monoterapia. Da questi 8 studi venivano selezionati solamente i gruppi trattati con dosaggi uguali a quelli utilizzati nella normale pratica clinica (telmisartan 40 e 80 mg, amlodipina 5 e 10 mg). Tre studi non prevedevano un pretrattamento antipertensivo definito da protocollo ed includevano un periodo in singolo cieco di *run-in* con placebo da giorno 1 a giorno 28 per ottenere un completo *wash-out* da qualsiasi trattamento antipertensivo precedente. Quindi i pazienti venivano assegnati successivamente al rispettivo gruppo di trattamento. Uno degli studi utilizzava una combinazione di telmisartan e amlodipina a dosaggi variabili mentre gli altri due una combinazione a dose fissa. Altri 5 studi includevano un periodo in aperto di *run-in* di 6 o 8 settimane con telmisartan o amlodipina a dosaggi vari al quale faceva seguito un periodo di titolazione sempre in aperto, quindi i pazienti venivano randomizzati a ricevere una monoterapia o terapia di combinazione con telmisartan ed amlodipina. I regimi di trattamento inclusi nell'indagine erano: amlodipina 5 mg (A5), amlodipina 10 mg (A10), telmisartan 40 mg (T40), telmisartan 80 mg (T80), telmisartan 40 mg + amlodipina 5 mg (T40/A5), telmisartan 80 mg + amlodipina 5 mg (T80/A5), telmisartan 80 mg + amlodipina 10 mg (T80/A10). In tutti gli studi i pazienti assumevano la dose di farmaco una volta al giorno al mattino. La pressione arteriosa veniva misurata tramite sfigmomanometro calibrato e validato, la misurazione era effettuata al baseline (settimana 0)

ed alla settimana 8 in tutti gli studi mentre in alcuni anche alle settimane 1, 2, 4, e 6. L'endpoint primario nell'indagine originale era rappresentato dalla riduzione dal *baseline* della pressione arteriosa sistolica (PAS) e della pressione arteriosa diastolica (PAD) dopo 8 settimane di trattamento. Questa indagine combinata include delle analisi effettuate in maniera *post-hoc* su modificazioni pressorie e risultati ottenuti, focalizzando l'attenzione sugli effetti delle terapie antipertensive alle settimane 1, 2 e 4.

In totale nell'indagine sono stati inclusi 5100 pazienti provenienti dagli 8 studi in esame. Venivano condotte in totale 4 analisi (definite da A1 ad A4) delle quali tre erano raggruppate alle settimane 1, 2 e 4 ed una era l'analisi dello studio *factorial* alla settimana 2 (A2).

In tutte e quattro le analisi si notava una maggiore riduzione della PAS e della PAD con la terapia di combinazione ad ogni intervallo di tempo dal *baseline* analizzato ($p < 0,0001$). In tutte le analisi la tendenza era quella di avere un miglior controllo pressorio tramite l'utilizzo di dosi più elevate di farmaco. Per i pazienti che risultavano non controllati in monoterapia si effettuavano 4 analisi (nominate B1-B4) tutte alla settimana 4 di trattamento. Una era un'analisi combinata (B1) e le altre erano analisi *post-hoc* di singoli studi (B2-B4). Per le analisi B1, B3 e B4 si notava una significativa differenza di trattamento in termini di riduzione delle PAS e PAD e di raggiungimento dei *target* di pressione sistemica PAS e PAD ($p < 0,0001$). Per l'analisi B2 si riscontrava una differenza significativa ($p < 0,05$) per la riduzione delle pressioni PAS, PAD e per i *target* di pressione sistemica e PAD ma non per la PAS. In tutte e quattro le analisi si notava una maggiore riduzione della PAS e PAD dal *baseline* nei pazienti trattati con terapia di combinazione rispetto alla monoterapia. Tale differenza si notava per tutte le combinazioni considerate, a qualsiasi dosaggio ed in ogni analisi ($p < 0,05$) ad eccezione della combinazione T40/A5 vs A10 dell'analisi B1 nella quale non si raggiungeva significatività ($p = 0,1312$). Ad eccezione del *target* di PAS non raggiunto con T80/A10 vs A10, l'analisi B2 mostrava che tutti gli altri obiettivi venivano ottenuti significativamente con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia.

Da questa analisi si evince che l'utilizzo di una terapia di combinazione con telmisartan e amlodipina consente di ottenere adeguati valori pressori in soggetti con ipertensione non controllata in monoterapia. I valori pressori *target* possono essere ottenuti con maggiore rapidità iniziando precocemente il trattamento di combinazione.

L'editoriale relativo a questo studio commenta che lo studio è stato condotto in maniera scrupolosa utilizzando un grande numero di pazienti, un sistema standardizzato ed una chiara indagine statistica. Nonostante lo studio venga elogiato dal punto di vista del metodo di conduzione, l'autore vuole sottolineare che i *trial* con agenti antipertensivi stanno mostrando che valori pressori più bassi non necessariamente sono associati ad un beneficio e che ottenere *target* pressori derivati da dati epidemiologici può essere talvolta dannoso. All'inizio i *trial* antipertensivi si focalizzavano sul controllo della pressione diastolica ma i risultati provenienti da *Hypertension Optimal Study* (Lancet 1998; 351: 1755-62) furono poco chiari al riguardo. Da diverse metanalisi si è dimostrata una riduzione dell'incidenza di eventi CV del 41% riducendo di 10/5 mmHg la pressione arteriosa sistemica. Lo studio *African-American Study in Kidney Disease* (Am J Kidney Dis 2006; 48: 739-51) fu ad un certo punto sospeso perché riducendo maggiormente la pressione arteriosa si determinava una elevata incidenza di effetti collaterali e nessun beneficio in termini di prevenzione CV, dati tra l'altro confermati nel successivo *follow-up*. Negli ultimi dieci anni altri tre studi clinici *Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes* (PROFESS) (N Engl J Med 2008; 359: 1225-37), *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* (TRANSCEND) (N Engl J Med 2008; 358: 1547-59) e *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) (N Engl J Med 2010; 362: 1575-85) non sono riusciti a dimostrare alcun beneficio riducendo i livelli di pressione sotto i 140/80 mmHg. In pazienti con pressione iniziale $>160/100$ mmHg ma $< 200/120$ trattamenti con *target* pressori, ridurre la pressione a livelli $<140/80$ mmHg non porterebbero benefici aggiuntivi. Per riassumere, dato l'elevato tasso di effetti collaterali derivanti da una eccessiva riduzione pressoria, si può affermare che nell'ipertensione, più basso e più rapido non vuol dire migliore, anzi talvolta più significare pericoloso. La strategia ottimale di trattamento rimane sempre quella dell'approccio moderato.

Parole chiave: ipertensione, terapia di combinazione, telmisartan, amlodipina.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato da Boehringer Ingelheim. Uno degli Autori è dipendente da Boehringer Ingelheim.

Riferimento bibliografico: S. Neldam et al. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *Int. J. Clin. Pract.*, 2013, 67; 9: 843–852.

Vedolizumab come terapia di induzione e mantenimento della colite ulcerosa

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica intestinale, caratterizzata da diarrea sanguinolenta, crampi addominali e stanchezza. Le terapie attualmente disponibili hanno importanti limitazioni: gli aminosalicilati hanno un'efficacia modesta; i glucocorticoidi possono causare reazioni avverse inaccettabili e non danno benefici nella terapia di mantenimento; gli antagonisti del *tumor necrosis factor* (TNF) sono efficaci, ma predispongono i pazienti a infezioni gravi. La migrazione dei leucociti nel tessuto intestinale infiammato è regolata da specifici meccanismi molecolari: l'integrina $\alpha_4\beta_7$ è una glicoproteina variabilmente espressa sulla superficie cellulare dei linfociti B e T circolanti, che interagisce con la molecola di adesione cellulare MADCAM-1 dei vasi intestinali. Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che, riconoscendo l'eterodimero $\alpha_4\beta_7$, causa un blocco selettivo del traffico linfocitario a livello intestinale, senza interferire con quello diretto al sistema nervoso centrale. Questa caratteristica lo distingue da natalizumab, utilizzato per la sclerosi multipla e il morbo di Crohn, il quale, inibendo sia l'integrina $\alpha_4\beta_7$ sia $\alpha_4\beta_1$, agisce in diversi organi, ed è stato associato a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), una grave infezione cerebrale.

Lo scopo dello studio è di valutare efficacia e sicurezza di vedolizumab in pazienti affetti da colite ulcerosa moderata-grave.

Sono stati condotti due studi randomizzati di fase III integrati, uno di induzione e uno di mantenimento, in doppio cieco, vs placebo, in pazienti con colite ulcerosa moderata-grave attiva. I pazienti sono stati arruolati in 211 centri di 34 Paesi dal 2008 al 2012. I criteri di inclusione erano: età compresa tra 18 e 80 anni; colite ulcerosa attiva definita da un *Mayo Clinic score** tra 6 e 12, con un punteggio alla sigmoidoscopia ≥ 2 e un'estensione della malattia ≥ 15 cm dall'orifizio anale; fallimento documentato del trattamento precedente (mancata risposta o eventi avversi inaccettabili) con uno o più glucocorticoidi, immunosoppressivi (es. azatioprina e 6-mercaptopurina) o antagonisti del TNF. I partecipanti potevano continuare ad assumere mesalamina, prednisone ≤ 30 mg/die o equivalenti, o agenti immunosoppressivi a dosi stabili. La terapia rettale con mesalamina o glucocorticoidi è stata interrotta 2 settimane prima dello *screening*. I criteri di esclusione erano: terapia con antagonisti del TNF nei 60 giorni antecedenti l'arruolamento; terapia con ciclosporina, talidomide, o farmaci in sperimentazione nei 30 giorni antecedenti; pregresso trattamento con vedolizumab, natalizumab, efalizumab o rituximab; megacolon tossico, ascesso addominale, stenosi colica sintomatica, stomia, storia di colectomia; aumentato rischio di complicanze infettive (es. recente infezione piogena, patogeni enterici identificati nelle feci, tubercolosi attiva o latente, immunodeficienza, epatite B o C, recente vaccinazione con vaccino vivo); anomalie laboratoristiche clinicamente significative, gravidanza o allattamento, patologia instabile o non controllata, necessità di chirurgia maggiore, displasia o adenoma colico, neoplasia maligna. Prima della randomizzazione, sono stati eseguiti una valutazione clinica e neurologica, esami del sangue, esame delle feci per la ricerca di patogeni enterici e calprotectina, radiografia del torace, test della tubercolina (o QuantiFERON-TB Gold[®]), questionario dei sintomi per PML e sono state raccolte informazioni demografiche. Inoltre sono state eseguite una sigmoidoscopia e la valutazione dei punteggi *Mayo Clinic* e *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ**. Nello studio sulla terapia di induzione, i pazienti sono stati randomizzati 3:2 a ricevere vedolizumab 300 mg o placebo e.v. al giorno 1 e 15 (coorte 1) con due fattori di stratificazione: uso concomitante di glucocorticoidi e uso concomitante di immunosoppressori o precedente di antagonisti del TNF. È stato posto un limite del 50% alla

proporzione di pazienti con pregressa esposizione a quest'ultimi. È stata inoltre creata una coorte 2, i cui pazienti hanno ricevuto vedolizumab 300 mg e.v. in aperto nei giorni 1 e 15. I pazienti risultati responsivi al farmaco alla sesta settimana, sono stati arruolati per lo studio sulla terapia di mantenimento e randomizzati 1:1:1 a continuare ad assumere vedolizumab ogni 4 o 8 settimane oppure passare al placebo fino a 52 settimane. La stratificazione è stata fatta in base ai due fattori sopra citati con l'aggiunta di un terzo, la coorte. I pazienti non responsivi alla terapia di induzione ricevevano vedolizumab 300 mg ogni 4 settimane, e quelli che nella coorte 1 erano stati randomizzati a placebo, continuavano a riceverlo. Le visite di controllo erano fissate alle settimane 2, 4 e 6 durante la terapia di induzione, e ogni 4 settimane in seguito fino al termine del *follow-up*, alla settimana 52. Durante le visite sono state ripetute le valutazioni fatte all'arruolamento (tranne Rx torace e test per la tubercolosi). Ogni 12 settimane è stata fatta la valutazione di anticorpi anti-vedolizumab nel plasma e alle settimane 0, 2, 4, 6 e circa ogni 8 settimane successivamente sono state misurate le concentrazioni sieriche del farmaco.

L'*outcome* primario per la terapia di induzione era la risposta clinica alla settimana 6, definita come una riduzione nel *Mayo Clinic score* ≥ 3 punti e una riduzione di almeno il 30% rispetto al basale, con una contemporanea diminuzione del punteggio riferito al sanguinamento rettale ≥ 1 punto o un punteggio assoluto in questo campo di 0 o 1. Gli *outcome* secondari erano la remissione clinica, definita da un punteggio totale *Mayo Clinic* ≤ 2 e nessun sottopunteggio > 1 , e guarigione della mucosa, definita da un punteggio all'endoscopia di 0 o 1. Per la terapia di mantenimento, l'*outcome* primario era la remissione clinica alla settimana 52, quelli secondari erano in ordine: risposta clinica duratura, remissione clinica duratura (entrambe alle settimane 6 e 52), guarigione mucosa alla settimana 52 e remissione libera da glucocorticoidi alla settimana 52, nei pazienti che li assumevano al basale.

Per lo studio sulla terapia di induzione, 225 pazienti sono stati randomizzati a ricevere vedolizumab e 149 placebo (coorte 1). Altri 521 pazienti hanno ricevuto il farmaco in aperto (coorte 2). Le caratteristiche al basale erano simili nei due gruppi della coorte 1. Un pregresso trattamento con antagonisti del TNF era fallito in circa il 40% dei pazienti. Nello studio della terapia di mantenimento, sono stati arruolati a ricevere vedolizumab ogni 8 settimane, vedolizumab ogni 4 settimane e placebo rispettivamente 122, 125 e 126 pazienti. I tre gruppi e le due coorti avevano caratteristiche cliniche e demografiche confrontabili al basale.

Studio sulla terapia di induzione: i tassi di risposta clinica alla sesta settimana erano 47,1% per vedolizumab (106/225 pazienti) e 25,5% per placebo (38/149; differenza dopo aggiustamento per i fattori di stratificazione = 21,7 punti percentuali; IC 95% 11,6-31,7; $P < 0,001$). Trentotto pazienti trattati con vedolizumab (16,9%) e 8 del gruppo placebo (5,4%) sono andati in remissione clinica (differenza 11,5 punti percentuali; 4,7-18,3, $P = 0,001$). La percentuale di guarigione della mucosa era rispettivamente 40,9% (92/225) e 24,8% (37/149; 16,1 punti percentuali, 6,4-25,9, $P = 0,001$). Tra i pazienti della coorte 2, 231 hanno avuto una risposta clinica (44,3%), 100 remissione clinica (19,2%) e 191 guarigione della mucosa (36,7%).

Studio di mantenimento: alla settimana 52, 41,8% dei pazienti che avevano continuato a ricevere il farmaco ogni 8 settimane (51/122) e 44,8% di quelli che l'avevano ricevuto ogni 4 settimane (56/125), erano in remissione clinica vs il 15,9% dei pazienti passati a placebo (20/126; differenza aggiustata per vedolizumab ogni 8 settimane vs placebo = 26,1 punti percentuali; 14,9-37,2; $P < 0,001$; per vedolizumab ogni 4 settimane vs placebo = 29,1 punti percentuali; 17,9-40,4; $P < 0,001$). Le percentuali di risposta clinica duratura, remissione clinica duratura, guarigione mucosa e remissione libera da glucocorticoidi erano maggiori nei pazienti trattati con il farmaco vs placebo. Il trattamento contemporaneo con glucocorticoidi o immunosoppressivi o pregresso con antagonisti del TNF non ha influito sull'efficacia del farmaco in studio. I pazienti che hanno ricevuto vedolizumab, avevano miglioramenti più consistenti di: *Mayo Clinic score* parziale, IBDQ, concentrazioni di calprotectina fecale e uso di glucocorticoidi. Non è stata osservata una differenza nell'efficacia tra i due regimi terapeutici.

La frequenza di eventi avversi era simile nei gruppi. Le infezioni gravi non erano più frequenti con vedolizumab vs placebo (12/620, 1,9% vs 8/275, 2,9%) e non è stato riportato alcun caso di PML. A differenza di altri regimi terapeutici anti-integrine, il trattamento non ha aumentato la conta linfocitaria totale nel sangue periferico. Le reazioni all'infusione clinicamente importanti sono state poche; in tre pazienti (di cui due con anticorpi anti-vedolizumab) la terapia è stata interrotta.

La concentrazione plasmatica media del farmaco alla settimana 6 era $27,9 \pm 15,5$ $\mu\text{g/mL}$ ($n=654$). Allo stato stazionario, le concentrazioni medie erano: $11,2 \pm 7,2$ $\mu\text{g/mL}$ con vedolizumab ogni 8 settimane ($n=77$) e $38,3 \pm 24,4$ $\mu\text{g/mL}$ con vedolizumab ogni 4 settimane ($n=220$). Entrambi i regimi hanno causato saturazione $>95\%$ di $\alpha_4\beta_7$ nei linfociti T CD4+CD45RO+ periferici. Il 3,7% dei pazienti è stato positivo agli anticorpi anti-vedolizumab (23/620), l'1% persistentemente (≥ 2 campioni consecutivi).

Vedolizumab è risultato efficace nell'indurre e mantenere una risposta e la remissione in pazienti affetti da colite ulcerosa. Tutti gli *outcome* primari e secondari nei due studi erano superiori nei pazienti trattati col farmaco vs placebo. Gli autori pongono l'accento in particolare sul beneficio della terapia con vedolizumab rispetto alla remissione libera da glucocorticoidi. Alla settimana 52, questo *outcome* è stato osservato nel 31.4% e 45.2% dei pazienti a vedolizumab ogni 8 e 4 settimane vs 13.9% a placebo, indipendentemente dalle terapie precedenti/concomitanti. L'incidenza di infezioni gravi, opportunistiche o enteriche con vedolizumab non era più frequente vs placebo e non è stata osservata relazione dose-risposta. Sono necessari studi più estesi e l'esperienza clinica per valutare il rischio di eventi avversi associati alla terapia.

Lo studio ha importanti limitazioni: il disegno non era idoneo a identificare il tempo di massimo effetto nella terapia di induzione. L'efficacia potrebbe essere maggiore estendendo la terapia di induzione oltre le 6 settimane. Inoltre non è stato individuato un regime terapeutico minimo efficace, entrambi quelli esaminati saturavano allo stesso modo le integrine target e avevano la stessa efficacia, per cui gli autori suggeriscono di iniziare con la somministrazione ogni 8 settimane ed eventualmente intensificare la dose, se la risposta è inadeguata.

Vedolizumab è più efficace del placebo nella terapia di induzione e mantenimento della colite ulcerosa attiva da moderata a grave.

Parole chiave: vedolizumab; colite ulcerosa; RCT.

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato da Millennium Pharmaceuticals (azienda proprietaria del brevetto di vedolizumab). Tutti gli autori sono consulenti e/o hanno ricevuto compensi da Aziende farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico: Feagan BG et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 369;8: 699-710.

Note

***Mayo Clinic score:** uno degli indici di attività più utilizzati nei trial clinici controllati vs placebo sulla colite ulcerosa. È costituito da 4 categorie (sanguinamento, frequenza di evacuazione, valutazione clinica e aspetto endoscopico) con un punteggio da 0 a 3 che vengono sommate per un range totale di 0-12. In cui più alto è il punteggio, maggiore l'attività di malattia.

****Inflammatory Bowel Disease Questionnaire:** questionario sulla qualità di vita dei pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, costituito da 32 domande divise in 4 dimensioni: sintomi intestinali, sintomi sistemici, funzione sociale, funzione emozionale. I punteggi di ogni domanda vanno da 1 a 7, per un range complessivo da 32 a 224; maggiore il punteggio, migliore la qualità di vita.

§ **QuantiFERON-TB Gold:** test in vitro in grado di identificare i linfociti T che producono Interferone γ in risposta a uno stimolo antigenico causato da *Mycobacterium Tuberculosis*.

Il vedolizumab come terapia d'induzione e di mantenimento della malattia di Crohn

A cura del Dott. Gianluca Miglio

I trattamenti disponibili per la malattia di Crohn comprendono glucocorticoidi, farmaci immunosoppressori (ad es., azatioprina, mercaptopurina e metotrexato) e antagonisti del Tumor Necrosis Factor (TNF). Molti pazienti, tuttavia, non rispondono alla terapia e i trattamenti sono gravati da importanti effetti tossici. Il vedolizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ che modula il *trafficking* dei linfociti nel tubo digerente. I risultati dei trial di Fase 2 suggeriscono che esso possa esercitare effetti benefici in pazienti con malattie infiammatorie dell'intestino.

Scopo dello studio, di Fase 3, randomizzato a gruppi paralleli, in doppio cieco e contro placebo, è stato valutare gli effetti del vedolizumab come terapia d'induzione e di mantenimento per i pazienti con malattia di Crohn moderatamente/severamente attiva.

Lo studio è stato condotto tra dicembre 2008 e maggio 2012 in 285 centri in 39 Paesi compresa l'Italia. Sono stati arruolati pazienti di età 18-80 anni, con malattia di Crohn da almeno 3 mesi, *Crohn's Disease Activity Index* (CAI, punteggio da 0 ad approssimativamente 600 e valori maggiori a indicare una maggiore attività di malattia) 220-450, più uno dei seguenti: livello della proteina C-reattiva >2,87 mg/l, evidenza alla colonscopia di ≥ 3 ulcere ampie o ≥ 10 ulcere aftose, concentrazioni di calprotectina >250 mg/g di feci, più evidenza di ulcere, assenza di risposta oppure presenza di effetti indesiderati a ≥ 1 dei trattamenti con glucocorticoidi, farmaci immunosoppressori o antagonisti del TNF. È stato consentito l'impiego per via orale di dosi stabili di prednisone (≤ 30 mg/die) o di budesonide (≤ 9 mg/die). Sono stati esclusi i pazienti che in precedenza hanno ricevuto trattamenti con vedolizumab, natalizumab, efalizumab o rituximab. Non sono stati consentiti trattamenti a 30 giorni dall'arruolamento con adalimumab ed entro 60 giorni con infliximab o certolizumab pegol. Sono stati esclusi i pazienti con stoma, ≥ 3 resezioni dell'intestino tenue, sindrome dell'intestino corto, estese resezioni del colon, restringimenti intestinali, ascessi intestinali, tubercolosi attiva o latente o tumori.

Nel *trial* sulla terapia d'induzione, alle settimane 0 e 2, i pazienti sono stati randomizzati (rapporto 3:2) a ricevere vedolizumab (coorte 1, 300 mg per via endovenosa) o placebo. Per soddisfare le necessità imposte dalla dimensione del campione per il *trial* sulla terapia di mantenimento, sono stati arruolati altri pazienti in un gruppo in aperto (coorte 2), che hanno ricevuto lo stesso regime previsto per i pazienti della coorte 1. I pazienti di entrambe le coorti che alla settimana 6 hanno dimostrato di rispondere al trattamento con vedolizumab (ad es., diminuzione del punteggio CAI ≥ 70 punti) sono stati randomizzati (1:1:1) a continuare in cieco a ricevere vedolizumab ogni 8 o 4 settimane oppure placebo fino alla settimana 52. I pazienti che non hanno risposto al trattamento nel corso del *trial* sulla terapia d'induzione hanno ricevuto vedolizumab 300 mg ogni 4 settimane e sono stati seguiti nel corso delle 52 settimane. I pazienti randomizzati al gruppo placebo nel *trial* sulla terapia d'induzione hanno continuato a riceverlo nel corso delle 52 settimane del *trial* di mantenimento. Le visite sono state effettuate alle settimane 0, 2, 4 e 6 del *trial* sulla terapia d'induzione e ogni 4 settimane nel corso del *trial* sulla terapia di mantenimento, fino a 52 settimane. Nel corso di ciascuna visita sono stati valutati gli eventi avversi (ADR), il punteggio CAI, i sintomi neurologici della *progressive multifocal leukoencephalopathy*¹ (PML), l'impiego concomitante di altri farmaci e la presenza/assenza di fistole. Al basale e nel corso dello studio sono stati effettuati esami ematici per misurare i livelli della proteina C-reattiva, la concentrazione sierica di vedolizumab e degli anticorpi anti-vedolizumab.

I due *endpoint* primari del *trial* sulla terapia d'induzione sono stati la remissione clinica (punteggio CAI ≤ 150) e la risposta CAI-100 (diminuzione ≥ 100 punti del punteggio CAI) alla settimana 6; come *endpoint* secondario è stato valutato il cambiamento medio dal basale dei livelli della proteina C-reattiva. L'*endpoint* primario del *trial* sulla terapia di mantenimento è stato la remissione clinica alla settimana 52; gli *endpoint* secondari: la risposta CAI-100, la remissione libera dai glucocorticoidi (la remissione clinica alla settimana 52 senza terapia con glucocorticoidi) e la remissione clinica duratura (remissione clinica a $\geq 80\%$ delle visite dello studio compresa quella finale) alla settimana 52.

Sono stati valutati 1920 pazienti e 1115 sono stati arruolati e inclusi nell'analisi. Al *trial* sulla terapia d'induzione hanno partecipato 368 pazienti (placebo n=148 e vedolizumab n=220); al *trial* sulla terapia di mantenimento hanno partecipato 461 pazienti (coorte 2 n=747; totale vedolizumab n=967). Le caratteristiche al basale dei gruppi sono risultate ben bilanciate: età $36,1 \pm 12,1$ anni, maschi 46,6%, bianchi 89,2%, durata di malattia $9,0 \pm 7,8$ anni, punteggio CAI medio 324 ± 69 , livello mediano della proteina C-reattiva 11,5 mg/l, livello mediano della calprotectina 686 $\mu\text{g/g}$ di feci, sito di malattia: ileo 16,2%, colon 28,6%, ileo e colon 55,4%. Circa il 50% dei pazienti ha impiegato in precedenza antagonisti del TNF.

Alla settimana 6 del *trial* sulla terapia d'induzione, il 14,5% dei pazienti del gruppo vedolizumab e il 6,8% di quelli nel gruppo placebo sono risultati in remissione clinica ($p=0,02$). Rispettivamente, il 31,4% e il 25,7% hanno raggiunto la risposta CAI-100 ($p=0,23$). Il

17,7% e il 34,4% dei pazienti nella coorte 2 hanno raggiunto, rispettivamente, remissione clinica e risposta CDAI-100. Le percentuali di pazienti nella coorte 1 e nel gruppo placebo che hanno avuto livelli di proteina C-reattiva >2,86 mg/l al basale e i cui livelli sono ritornati nel range normale ($\leq 2,87$ mg/l) è risultata simili tra i gruppi.

Alla settimana 52 del *trial* sulla terapia di mantenimento, il 39,0% dei pazienti che hanno ricevuto il vedolizumab ogni 8 settimane e il 36,4% di quelli che lo hanno ricevuto ogni 4 settimane sono risultati in remissione clinica (il 21,6% di quello nel gruppo placebo; rispettivamente, $p < 0,001$ e $p = 0,004$ per i confronti tra gruppi vedolizumab vs placebo). In confronto al gruppo placebo, la percentuali di pazienti nei gruppi vedolizumab ogni 8 o 4 settimane che hanno raggiunto la risposta CDAI-100 (rispettivamente, 30,1%, 43,5% e 45,5%) e la remissione libera dai glucocorticoidi (15,9%, 31,7% e 28,8%) sono state significativamente maggiori (rispettivamente, $p \geq 0,01$ e $p \geq 0,02$); tuttavia le percentuali di pazienti con remissione duratura non sono risultate significativamente differenti (14,4%, 21,4% e 16,2%).

Nel corso del *trial* di mantenimento, in confronto al gruppo placebo, nei gruppi vedolizumab sono stati registrati con maggiore frequenza nasofaringiti, ma con minore frequenza cefalea e dolore addominale. Le incidenze di infezioni serie sono risultate maggiori nei gruppi vedolizumab. Nel corso del *trial* sulla terapia d'induzione è stato osservato lo sviluppo di un carcinoma della mammella in una paziente che stava ricevendo vedolizumab. Nel corso del *trial* sulla terapia di mantenimento nei gruppi vedolizumab sono stati diagnosticati casi singoli di tubercolosi latente, tumore carcinoide nell'appendice, carcinoma a cellule squamose e carcinoma delle cellule basali della pelle; un tumore ovarico borderline si è sviluppato in una paziente nel gruppo placebo. L'incidenza di ADR serie nei gruppi vedolizumab e in quello placebo sono state 24,4% e 15,3%. Nel corso dello studio sono stati registrati 5 decessi: 4 nei gruppi vedolizumab (uno ciascuno per malattia di Crohn con sepsi, sovradosaggio intenzionale di farmaci, miocardite e shock settico) e uno nel gruppo placebo (per broncopolmonite). Un paziente ha interrotto il trattamento a causa delle serie reazioni all'infusione.

Alla settimana 6, la concentrazione plasmatica allo stato stazionario (C_{ss}) del vedolizumab è risultata $26,8 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=827$ pazienti). Le C_{ss} nei gruppi vedolizumab ogni 4 settimane e ogni 8 settimane sono risultate $34,8 \pm 22,6$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=247$) e $13,0 \pm 9,1$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=72$). Entrambe le dosi sono state associate a saturazione del *target*, che è risultato superiore al 95% in oltre il 95% della popolazione in studio. La presenza di anticorpi anti-vedolizumab è stata valutata in 814 pazienti; 33 (4,1%) pazienti hanno avuto almeno un campione positivo per anticorpi anti- vedolizumab, 3 pazienti (0,4%) ≥ 2 campioni positivi.

Alla settimana 6, i pazienti con malattia di Crohn moderatamente/severamente attiva che sono stati trattati con vedolizumab sono risultati più spesso in remissione se confrontati con quelli trattati con placebo, ma non in risposta CDAI-100. I pazienti con una risposta alla terapia d'induzione che hanno in seguito ricevuto il vedolizumab (invece che il placebo) sono risultati più spesso in remissione alla settimana 52. Gli eventi avversi sono risultati più comuni tra i pazienti trattati con l'anticorpo.

Parole chiave: vedolizumab, malattia di Crohn, studio di Fase 3.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da aziende farmaceutiche. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Sandborn et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:711-721.

Note

¹La *progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML) è un'infezione opportunistica del cervello, causata dalla riattivazione del JC polyomavirus.

Secondo Fabio Cominelli, autore dell'editoriale di accompagnamento degli studi di Sandborn et al., e Feagan et al., gli avanzamenti nella comprensione dei meccanismi patogenetici che sottendono le malattie infiammatorie intestinali (la malattia di Crohn e la colite ulcerosa) hanno condotto allo sviluppo di nuove terapie biotecnologiche, principalmente con anticorpi

monoclonali, che stanno modificando l'approccio terapeutico e migliorando significativamente la qualità della vita dei pazienti, diminuendo il ricorso ai ricoveri e alla chirurgia. Questi nuovi farmaci, tuttavia, fanno emergere nuove sfide correlate ai loro intrinseci rischi di effetti avversi seri.

Il vedolizumab è stato progettato per ottenere una specifica inibizione degli effetti mediati dall'eterodimero $\alpha_4\beta_7$, senza influenzare il *trafficking* dei leucociti al SNC, mediato dall'integrina $\alpha_4\beta_1$. Questo profilo dovrebbe tradursi in un rischio diminuito di PML. Nessun caso di PML è stato registrato tra i 1713 pazienti trattati con l'anticorpo nel corso degli studi.

L'editorialista rileva che i due studi dimostrano una sostanziale differenza negli effetti esercitati dal vedolizumab nell'induzione di una risposta clinica in pazienti con colite ulcerosa vs malattia di Crohn. Un'ipotesi per spiegare tale differenza coinvolge il fatto che la malattia di Crohn essere un disordine "più sistemico": è noto che essa può interessare qualsiasi porzione del sistema gastrointestinale per mesi o anni ed è caratterizzata da infiammazione transmurale, fistole e coinvolgimento multiorgano. La colite ulcerosa è invece ritenuta una malattia "più localizzata", limitata agli strati più superficiali della mucosa dell'intestino. Rispetto al vedolizumab, il natalizumab², bloccando la subunità α_4 (ad es., di $\alpha_4\beta_1$ e di $\alpha_4\beta_7$), potrebbe inibire il *trafficking* dei leucociti in misura "più sistemica" e perciò avere una maggiore efficacia come terapia d'induzione della malattia di Crohn. Di contro, l'effetto "più localizzato" del vedolizumab, dipendente dalla sua specificità verso l'eterodimero $\alpha_4\beta_7$, potrebbe non essere sufficiente a indurre una risposta clinica in pazienti con la malattia di Crohn. Un'altra possibilità suggerita da Cominelli coinvolge il fatto che l'inibizione del *trafficking* dei leucociti nei pazienti con la malattia di Crohn, invece che con colite ulcerosa, necessiti di un tempo maggiore per tradursi in una risposta clinica misurabile. Questa ipotesi è coerente con le osservazioni fatte in un *trial* di Fase 2 sul vercirnon, una *small-molecule* antagonista CCR9 che inibisce l'*homing* intestinale dei linfociti, antagonizzando gli effetti della chemochina CCL25 (Keshav et al., *PLoS ONE* 2013;8:e60094). Il *trial* non ha raggiunto il suo *endpoint* primario di risposta clinica alla settimana 8, perché la frequenza massima di risposta è stata osservata non prima della settimana 12. Il *trial* sul vedolizumab in pazienti con la malattia di Crohn non ha soddisfatto l'*endpoint* primario di risposta clinica alla settimana 6, ma ha dimostrato l'efficacia del farmaco e il mantenimento della remissione alla settimana 52. Nuovi studi sono necessari per valutare più a fondo il profilo farmacocinetico del vedolizumab in pazienti con malattia di Crohn refrattaria.

Infine, l'editorialista prevede che, in base ai risultati riportati in questi due studi, il vedolizumab diventi parte di un crescente armamentario di nuovi farmaci a disposizione dei gastroenterologi per il trattamento delle malattie infiammatorie dell'intestino, in particolare per il trattamento dei pazienti che non rispondono agli antagonisti del TNF.

Riferimento bibliografico:

Cominelli F. Inhibition of Leukocyte Trafficking in Inflammatory Bowel Disease. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:775-776.

Note

²Il natalizumab, un anticorpo anti-subunità α_4 , è attualmente approvato dalla FDA (ma non dall'EMA) per l'induzione e il mantenimento della risposta e della remissione clinica in pazienti adulti con malattia di Crohn moderatamente/severamente attiva, evidenza di infiammazione e inadeguata risposta o incapacità di tollerare le terapie convenzionali per la malattia di Crohn e gli inibitori del TNFalfa.

Efficacia e sicurezza di abiraterone acetato in un sottogruppo di pazienti anziani (≥ 75 anni) con carcinoma prostatico metastatico castration-resistant dopo chemioterapia con docetaxel

A cura della Dott.ssa Serena Bodei

Il carcinoma prostatico metastatico *castration-resistant* (mCRPC) è una malattia che colpisce soprattutto uomini anziani. Gli anziani con carcinoma prostatico (CaP) sono spesso trattati con una terapia localizzata seguita da una terapia di deprivazione androgenica prima di sviluppare mCRPC, inizialmente trattato con terapia ormonale secondaria o chemioterapia. Per questi

pazienti è difficoltoso trovare una terapia ottimale: molti sono fragili e non possono tollerare le tossicità indotte dalla chemioterapia (neutropenia, anemia e mucositi). Spesso quindi non ricevono chemioterapia, ma solo cure di supporto per la progressione della malattia.

L'abiraterone acetato (AA) è un inibitore selettivo della biosintesi degli androgeni. E' stata condotta un'analisi *post hoc** sullo studio COU-AA-301: uno studio multinazionale di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato. Questo studio ha dimostrato che, in combinazione con basse dosi di prednisone (P), AA ha migliorato la sopravvivenza globale (OS) in pazienti con mCRPC in progressione dopo chemioterapia con docetaxel, rispetto al placebo (PL) (*Lancet Oncol* 2012;13:983-92). L'utilizzo di AA dopo terapia con docetaxel è stato approvato in più di 70 Paesi.

Scopo dello studio è quello di esaminare l'efficacia e la sicurezza di AA più P vs PL più P in un sottogruppo di pazienti anziani (≥ 75 anni) ed in un sottogruppo di pazienti più giovani (< 75 anni).

In questo studio, 1194 pazienti sono stati randomizzati 2:1 (n=797 vs n=397) a ricevere AA (1000mg/die) più P (5mg/2 volte die) o PL più P. La maggioranza dei pazienti era di età < 75 anni (n=863) il resto erano pazienti ≥ 75 anni (n=331).

I pazienti eleggibili erano quelli di età ≥ 18 anni, con mCRPC confermato istologicamente o clinicamente precedentemente trattato con docetaxel; incremento del PSA in accordo con i criteri del *Prostate Cancer Working Group* o progressione in tessuti molli o osso con o senza incremento di PSA; precedente orchietomia o deprivazione androgenica in corso con testosterone sierico < 50 ng/dl (< 1.7 nM) ed ECOG PS ≤ 2 .

I pazienti sono stati esclusi a causa di gravi o incontrollate malattie non-maligne coesistenti (tra cui infezione attive ed incontrollate), valori anormali di transaminasi epatiche ($< 2,5$ volte il limite superiore della norma); ipertensione non controllata; epatiti virali attive o sintomatiche o malattie epatiche croniche; storia di disfunzione surrenale o pituitaria; malattie cardiache clinicamente significative; precedente terapia con altri antagonisti sperimentali dei recettori per gli androgeni o con inibitori del citocromo P450 C17 o precedente terapia con ketoconazolo.

L'endpoint primario era rappresentato da OS, quelli secondari sono stati l'incremento di PSA (*Time To PSA Progression*, TTPP), la sopravvivenza senza progressione radiografica (rPFS) ed il tasso di risposta del PSA (RR PSA). Le differenze di trattamento sono state comparate utilizzando il *log-rank test* stratificato. Tra i pazienti ≥ 75 anni si sono osservate interruzioni del trattamento, in proporzioni simili nei due gruppi, in seguito alla progressione della malattia (29%[63 di 218] vs 30% [33 di 109]) e a causa di eventi avversi, AEs (15%[33 di 218] vs 18% [20 di 109]). Valori simili si sono osservati anche tra i pazienti < 75 anni: 37%(212 di 573) vs 32% (92 di 285) per quanto riguarda la progressione della malattia e 13%(72 di 573) vs 18% (51 di 285) per quanto riguarda gli eventi avversi.

Pazienti ≥ 75 anni trattati con AA/P mostravano un miglioramento di OS (HR: 0,64; 95% IC, 0,478-0,853; p=0,0022), una riduzione anche se non significativa di TTPP (HR: 0,76; 95% IC, 0,503-1,155; p=0,1995) e rPFS (HR: 0,66; 95% IC, 0,506-0,859; p=0,0019) e più alto PSA RR (HR: 4,15; 95% IC, 2,2-8,0; p $\leq 0,0001$), rispetto ai pazienti trattati con PL/P.

Pazienti < 75 anni trattati con AA/P mostravano un miglioramento significativo di OS (HR: 0,78; 95% IC, 0,652-0,930; p=0,055), una riduzione non significativa di TTPP (HR: 0,61; 95% IC, 0,474-0,779; p $\leq 0,0001$) e rPFS (HR: 0,66; 95% IC, 0,564-0,776; p $\leq 0,0001$) e più alto PSA RR (HR: 6,14; 95% IC, 3,6-10,6; p $\leq 0,0001$), rispetto ai pazienti trattati con PL/P.

Il trattamento con AA/P ha avuto una durata maggiore in entrambi i sottogruppi di pazienti rispetto al trattamento PL/P (35,6 vs 14,4 settimane per i pazienti ≥ 75 anni e 31,7 vs 15,7 settimane per i pazienti < 75 anni). La maggior parte dei pazienti ha tollerato bene il trattamento in studio; 3 pazienti del sottogruppo di pazienti ≥ 75 anni ed 1 in quello dei pazienti < 75 anni hanno avuto una riduzione della dose dei rispettivi trattamenti in seguito ad eventi avversi, AEs.

Nel 62% dei pazienti ≥ 75 anni e nel 60% dei pazienti < 75 anni trattati con AA/P si sono verificati AEs di 3°/4° grado. In seguito al trattamento AA/P vs PL/P, l'AE più comune in entrambi i sottogruppi era l'affaticamento (48% vs 42% per i pazienti ≥ 75 anni e 47% vs 45% per i pazienti < 75 anni). Sono stati riportati più frequentemente nel gruppo AA/P alcuni AEs più interessanti, collegati all'effetto conosciuto di AA sull'eccesso di ormoni mineralcorticoidi: edema periferico, ipopotassiemia ed ipertensione. I pazienti ≥ 75 anni avevano un'incidenza più

alta di edema periferico (35% AA/P vs 28% PL/P, $p=0,03$). Con il trattamento AA/P l'incidenza di ipopotassiemia era più alta in entrambi i sottogruppi (18% AA/P vs 7% PL/P per i pazienti ≥ 75 anni, 18% AA/P vs 10% PL/P per i pazienti < 75 anni; $p < 0,05$). Una proporzione leggermente più ampia di pazienti ≥ 75 anni con AA/P rispetto ad PL/P aveva come AEs fibrillazione atriale e tachicardia (rispettivamente 5% vs 1% e 5% vs 2%), non si sono ottenuti risultati significativi per quanto riguarda i pazienti < 75 anni. Complessivamente, gli AEs cardiaci emergenti dal trattamento che portavano all'interruzione dello studio nel gruppo AA/P rispetto a PL/P erano simili nei due sottogruppi di pazienti. La fibrillazione atriale ha portato all'interruzione del trattamento in un paziente < 75 anni del gruppo PL/P ed in un paziente ≥ 75 anni del gruppo AA/P; AEs cardiaci che hanno portato alla morte erano bassi in entrambi i sottogruppi.

Nonostante la natura *post hoc* dell'analisi, che rappresenta una limitazione, è stato confermato che i benefici di sopravvivenza osservati in pazienti ≥ 75 anni, con mCRPC e dopo terapia con docetaxel (HR: 0,64; $p=0,0022$) ed in pazienti < 75 anni (HR: 0,78; $p=0,0055$) trattati con AA/P erano in linea con quelli della popolazione globale trattata con AA/P vs PL/P (HR: 0,74; $p < 0,0001$).

I risultati di OS sono ulteriormente supportati dagli *endpoint* secondari rPFS e PSA RR, statisticamente significativi in entrambi i sottogruppi in trattamento con AA/P, mentre è stato osservato un miglioramento significativo solo nel sottogruppo dei pazienti < 75 anni per quanto riguarda TTPP.

La politerapia nei pazienti anziani è comune ed è quindi importante studiare le interazioni farmaco-farmaco con l'abiraterone. Questi risultati forniscono informazioni dettagliate (di cui hanno bisogno i pazienti anziani con mCRPC) sulla sicurezza ed efficacia.

Docetaxel è una terapia di prima linea ampiamente studiata per pazienti con mCRPC in progressione dopo terapia di deprivazione androgenica. Nello studio TAX 327 si è visto che il trattamento con docetaxel è associato con l'aumento di AEs di 3°/4° grado (neutropenia, diarrea e neuropatia). In clinica, ci sono a disposizione altri farmaci per il trattamento di pazienti con mCRPC in progressione dopo terapia con docetaxel: cabazitaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T. Anche questi farmaci determinano un miglioramento di OS in pazienti con mCRPC dopo-docetaxel, tuttavia sono gravati da molteplici AEs.

L'analisi *post hoc* dello studio COU-AA-301 dimostra che il rapporto rischio-beneficio favorisce i pazienti trattati con AA sia anziani che più giovani. In seguito a terapia con AA/P (vs PL/P) i benefici clinici in pazienti anziani sono risultati simili a quelli in pazienti più giovani.

In pochi soggetti sono stati osservati AEs cardiaci, leggermente più numerosi nei pazienti ≥ 75 anni con AA/P. Il monitoraggio attivo e la gestione dei fattori di rischio può mitigare considerevolmente il rischio. I due sottogruppi di pazienti hanno AEs simili nonostante basse dosi di P in entrambi i gruppi di trattamento. Questa analisi è rassicurante rispetto al rapporto rischio-beneficio del trattamento di pazienti anziani con AA.

Da questa *post hoc analysis* emerge che AA è un valido trattamento opzionale per gli anziani con mCRPC, sia dopo terapia con docetaxel che per quelli che non ricevono docetaxel in seguito ad altre comorbidità.

Parole chiave: pazienti anziani, carcinoma prostatico, docetaxel, abiraterone acetato

Riferimenti bibliografici:

Mulders PFA, *et al.* Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.005>.

Conflitto d'interesse: alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende Farmaceutiche.

Segnalazione spontanea di reazioni cutanee gravi con inibitori delle protein-chinasi

A cura del Dott. Dario Botti

Le reazioni avverse a farmaci (ADR) sono fra le maggiori cause di ospedalizzazione. Lo studio EMIR (*Effects Indésiderables Médicamenteux Incidence et Risques*) condotto in Francia nel 2007 ha dimostrato che il 3,6% dei ricoveri era causato da una reazione avversa dovuta, in primo luogo, ad antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo) e, in secondo luogo, a farmaci antineoplastici. Tali ADR sono considerate gravi o severe, cioè tali da provocare morte, causare ospedalizzazione, provocare disabilità o mettere in pericolo la vita del paziente.

Recenti studi sull'oncogenesi hanno portato allo sviluppo di una nuova classe di farmaci chiamata "inibitori delle protein-chinasi (PKI)". Questa classe è suddivisa in due sotto-classi: inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR); alcuni farmaci inibiscono solo un recettore *target*, come erlotinib e gefitinib, altri inibiscono diversi recettori *target* (sono infatti detti inibitori multichinasi o multitarget), come imatinib, nilotinib, dasatinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib e lapatinib. Everolimus e temsirolimus sono inibitori mTOR che inibiscono una serina/treonina chinasi.

Tutti questi farmaci sono commercializzati in forme farmaceutiche orali, eccetto temsirolimus; questa via di somministrazione gode di alta *compliance* fra i pazienti, anche se errori di terapia e interazioni tra farmaci sono più frequenti, a causa delle multiterapie cui i pazienti oncologici sono sottoposti. È importante infatti informare i pazienti circa le possibili ADR gravi cui possono essere soggetti e intervenire tempestivamente consultando il medico per evitare l'aggravarsi della reazione o l'ospedalizzazione.

Uno studio precedente aveva dimostrato che gli inibitori dell'EGFR avevano provocato eruzioni cutanee in più del 50% dei pazienti esposti: il più frequente era un rash papulo-pustoloso (60-80%) seguito da xerosi (4-35%), mucosite o stomatite (2-36%), paronichia (6-12%) e alterazioni dei capelli (5-6%).

Lo scopo di questo studio è stato descrivere tutte le reazioni avverse cutanee gravi segnalate spontaneamente in Francia in pazienti in terapia con inibitori delle protein-chinasi per via orale, raccogliere tutte le caratteristiche e stabilire se l'effetto collaterale fosse o meno segnalato in scheda tecnica.

Si è proceduto effettuando uno studio osservazionale retrospettivo nel Database Francese di Farmacovigilanza, selezionando le ADR cutanee severe segnalate dai pazienti in terapia con PKI (erlotinib, gefitinib, imatinib, nilotinib, dasatinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, lapatinib, everolimus) fra Gennaio 2008 e Dicembre 2010.

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza Francese è stata fondata nel 1973 e consta di 31 centri regionali. Il *database* è stato creato nel 1985 per raccogliere tutte le segnalazioni spontanee; le segnalazioni gravi e non riportate in scheda tecnica sono obbligatorie per ogni prescrittore e operatore sanitario dal 1995. Ogni report raccoglie informazioni sul paziente, sull'ADR e sul farmaco sospetto, codificando la reazione secondo il dizionario MedDRA, reazione che in seguito viene classificata dalla Rete come sospetta o associata (cioè non sospetta).

Nel presente studio tutte le segnalazioni spontanee sono state considerate sospette.

La Rete Francese ha raccolto 409 segnalazioni che hanno coinvolto i farmaci orali PKI; i pazienti erano soprattutto di sesso maschile (61,7%) con un'età media di $61,0 \pm 15,3$ anni. Questi report hanno descritto 606 ADR gravi, correlate soprattutto a problemi di tipo cutaneo ($n=115$, 19%), seguite da problemi respiratori ($n=69$, 11,4%) e gastrointestinali ($n=63$, 10,4%). Le 115 reazioni cutanee hanno coinvolto 94 pazienti, dei quali 59 (63%) erano di sesso maschile e 35 (37%) di sesso femminile, con un'età media di $62,6 \pm 15,4$ anni. La maggior parte di queste ADR erano riportate in scheda tecnica (89%); non è stata riconosciuta nessuna interazione tra farmaci. Le reazioni avverse cutanee gravi hanno causato ricovero o ospedalizzazione prolungata in 52 casi (55%) e 2 hanno messo in pericolo di vita il paziente (angioedema causato da everolimus e dasatinib). In 2 casi l'ADR (rash papulo-postuloso) potrebbe essere stata causa di morte: il primo paziente, monorene, era stato sottoposto a terapia combinata con erlotinib e sorafenib per epatocarcinoma metastatico. L'ADR si era manifestata come desquamazione della pelle unita a eruzioni cutanee vescicolo-postulose con

lesioni erosive emorragiche sul tronco e sul viso. Ha in seguito sviluppato un danno multi-organo di 4° grado e una sepsi, che ha provocato la morte del paziente.

Il secondo caso di morte ha coinvolto un paziente di 61 anni trattato con erlotinib per un adenocarcinoma polmonare. L'ADR si è presentata come un'eruzione follicolare sul volto, tronco, dorso e braccia, con una xerosi sul volto e sui polpastrelli delle mani. Il peggioramento della situazione è avvenuto con l'instaurarsi di una lesione ulcerativa nella fossa poplitea, sulle gambe ed alle anche, con l'aggiunta di necrosi dell'alluce, dermatite erosiva all'inguine seguita poi da un danno fatale multi-organo. I medici hanno diagnosticato una sepsi senza un'identificazione batteriologica precisa, secondaria probabilmente all'infezione cutanea.

Tra i diversi farmaci PKI, sorafenib è la molecola più frequentemente coinvolta per ADR cutanee gravi (40%), seguita da erlotinib (25,2%), imatinib (13%), sunitinib (13%), dasatinib (3,5%), lapatinib (3,5%), nilotinib (0,9%) e everolimus (0,9%). Non sono state riportate ADR con gefitinib e pazopanib. Sono state riportate ADR cutanee non in scheda tecnica con Nexavar® (sorafenib, 7 casi), Tarceva® (erlotinib, 3 casi), Glivec® (imatinib, 3 casi) e Sutent® (sunitinib, 7 casi).

L'importanza dello studio risiede nel fatto che è il primo che riporta le reazioni cutanee gravi dovute a PKI. Queste reazioni sono state descritte in letteratura, tuttavia la loro gravità non è ben specificata: alcune di esse infatti possono essere molto gravi, come rash maculo-papulare, rash papulo-pustoloso o la sindrome mano-piede. Altre, come stomatiti, edemi periorbitali e alterazioni dei capelli sono ADR già note con altri agenti chemioterapici.

È importante inoltre ricordare come il fenomeno della sottosegnalazione sia un *bias* di possibile sottostima per queste ADR, cosa che può ulteriormente focalizzare l'attenzione su queste gravi reazioni avverse. Lo studio ha individuato come maggiormente sospetto il principio attivo sorafenib (soprattutto per la sindrome mano-piede), seguito da imatinib (per rash maculo-papulare) e sunitinib. Questi risultati concordano con quelli già presenti in letteratura. Il motivo può trovarsi nella capacità di sorafenib di inibire la trasduzione del segnale di VEGF, che potrebbe favorire lo sviluppo della sindrome mano-piede.

Tra i 115 casi di ADR, l'esito era stato riportato in 111 casi e la risoluzione era stata ottenuta nel 64,9% dei casi (n= 72). La maggior parte dei pazienti ha ricevuto un trattamento sintomatico locale o sistemico (cortisonici, emollienti, antibiotici, antistaminici anti-H1). Nei casi con risoluzione dell'ADR, il trattamento con PKI è stato comunque sospeso nell'80,6% dei pazienti (n= 58) e non è stato re-introdotta nel 74,1% di essi.

Le reazioni cutanee gravi sono le ADR più frequentemente segnalate (19%) dai pazienti in terapia con PKI: gli eventi sono avvenuti principalmente nei pazienti anziani di sesso maschile e durante i primi due mesi di trattamento.

Sono state riportate ADR non presenti in scheda tecnica, come ulcerazioni della pelle, vasculiti e porpora con sunitinib e sorafenib e DRESS con imatinib. Le reazioni gravi si sono frequentemente ridotte e sono state messe sotto controllo con il *dechallenge* del farmaco sospetto (73,1%).

Parole chiave: ADR, tossicità cutanea, Inibitori delle protein-chinasi

Riferimento bibliografico:

Faye et al. Spontaneous reporting of serious cutaneous reactions with protein kinase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol, published online June 9, 2013, DOI 10.1007/s00228-013-1532-6.

Associazione tra disturbi muscolo-scheletrici e uso di gliptine: rassegna di report spontanei

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Le gliptine, nuovi antidiabetici orali inibitori della dipeptidil-peptidasi 4, mostrano un buon profilo di tollerabilità, anche se sono stati riscontrati eventi avversi importanti quali pancreatiti e infezioni delle vie aeree superiori, nonché episodi di tossicità muscolo-scheletrica. Quest'ultima reazione non è stata ancora del tutto capita e chiarita.

Questo studio si propone di verificare un'eventuale associazione tra l'uso di gliptine e reazioni avverse muscolo-scheletriche, attraverso i report, di pazienti esposti a gliptine, pervenuti al servizio di Farmacovigilanza della Spagna.

È stato analizzato il *database* del Sistema di Farmacovigilanza spagnolo dal marzo 2007, anno dell'immissione in commercio di sitagliptin in Spagna, fino al maggio 2012. Sono state analizzate tutte le segnalazioni spontanee associate all'uso di gliptine (sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin) e le reazioni avverse muscolo-scheletriche. Per l'identificazione delle reazioni muscolo-scheletriche è stato utilizzato il MedDRA^a. Sono stati esclusi i casi di disturbi muscolo-scheletrici derivanti da altri processi sistemici.

Le variabili analizzate comprendevano: caratteristiche demografiche; descrizione, data di inizio e fine delle reazioni avverse, la severità ed il decorso; cronologia del trattamento assunto prima della comparsa dell'evento, il periodo di latenza (tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la comparsa della reazione avversa); informazioni sull'esito della cessazione e riassunzione del farmaco, e su cause alternative che potessero spiegare la comparsa dell'evento. Per valutare l'associazione tra gliptine e disturbi muscolo-scheletrici è stato utilizzato il metodo caso/non-caso ed è stato valutato l'odd ratio riportato (ROR). I report che presentavano le reazioni muscolo-scheletriche più frequenti (mialgia, dolore alle estremità e artralgia) sono stati considerati come casi, mentre i rimanenti report con altre reazioni avverse rappresentavano i non-casi.

Sono stati riscontrati 332 report spontanei di reazioni avverse attribuibili a gliptine (208 per sitagliptin, 115 per vildagliptin e 9 per saxagliptin). Trentasette report segnalavano disturbi muscolo-scheletrici, ma 3 di questi sono stati esclusi perché i disturbi erano riconducibili a patologie sistemiche. Il campione finale di reazioni muscolo-scheletriche comprendeva 34 report (27 per sitagliptin, 6 per vildagliptin e 1 per saxagliptin), che rappresentavano il 10,2% di tutte le segnalazioni sulle gliptine. Non sono state riscontrate differenze nelle caratteristiche demografiche tra i pazienti con reazioni muscolo-scheletriche e quelli delle altre reazioni avverse. L'età media era di 65,1 anni, 14 pazienti avevano un'età <65 anni, con il 64,7% di donne (n=22) e il 35,3% di uomini (n=12). In 27 casi gli eventi avversi sono stati lievi mentre si sono avute reazioni gravi in 7 soggetti. Benché nessuno sia stato ricoverato, 22 pazienti su 34 hanno interrotto il trattamento con gliptine per intolleranza o persistenza della reazione avversa. Nei 34 report erano descritte 45 reazioni avverse muscolo-scheletriche con 13 casi di mialgia, 10 di dolore alle estremità, 9 di artralgia, 4 di debolezza muscolare, 2 di rigidità articolare, 2 di spasmo muscolare e 1 ciascuno di dolore cervicale, mal di schiena, gonfiore delle articolazioni, disagio muscolo-scheletrico e poliartrite. Solo un paziente aveva una precedente storia di osteoartrite. In 18 pazienti, l'uso di gliptine è stato considerato come unica causa dei disturbi muscolo-scheletrici, mentre nei rimanenti 16 casi non erano presenti informazioni sufficienti da escludere altre cause.

In 26 casi su 34 le gliptine sono state considerate come unici farmaci sospetti (20 casi con sitagliptin, 5 con vildagliptin e 1 con saxagliptin); 11 di questi sono stati trattati con una dose fissa di una combinazione gliptina-metformina (7 con sitagliptin e 4 con vildagliptin). Il periodo di latenza era compreso tra 2 giorni e 5 mesi. In 18 su 26 casi, i disturbi muscolo-scheletrici sono migliorati dopo l'interruzione della gliptina.

Sette pazienti assumevano statine a lungo termine (4 atorvastatina, 2 simvastatina e 1 pravastatina) e avevano ricevuto contemporanea prescrizione di gliptina (6 di sitagliptin, e 1 di vildagliptin): il periodo di latenza in questi casi è stato di 1-15 giorni e in 3 casi su 7 le reazioni avverse sono scomparse dopo l'interruzione della gliptina (anche se non è noto se anche la statina fosse stata interrotta). In un altro caso, sitagliptin era stata prescritta 6 giorni prima della rosuvastatina: in questo caso l'evento muscolo-scheletrico è comparso 34 giorni più tardi e il paziente ha avuto risoluzione dell'episodio solo dopo l'interruzione della gliptina. Questo potrebbe suggerire, a detta degli autori, che le reazioni avverse muscolo-scheletriche potrebbero comparire prima se i pazienti sono trattati anche con statine.

Un totale di 58217 segnalazioni sono state riportate dal database della Farmacovigilanza: il ROR per le gliptine per le più frequenti reazioni avverse muscolo-scheletriche è stato 1,96 per la mialgia ($p < 0,025$); 6,88 per il dolore alle estremità ($p < 0,01$); 2,69 per l'artralgia ($p < 0,05$), l'ROR è risultato >1 anche quando le gliptine sono state confrontate con altri antidiabetici orali.

I disturbi muscolo-scheletrici sono reazioni avverse che presentano un'importante associazione con l'uso di gliptine. Nonostante non siano reazioni avverse gravi, possono tuttavia ridurre l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti con diabete di tipo 2.

Tra i limiti attribuiti allo studio dagli autori si riscontrano: la bassa numerosità campionaria che non ha permesso di approfondire il possibile effetto dell'associazione gliptine-statine sul periodo di latenza; sottosegnalazioni e segnalazioni selettive. Saranno necessari studi osservazionali per confermare le evidenze riportate in questo studio.

Parole chiave: gliptine, disturbi muscoloscheletrici, report spontanei

Riferimento bibliografico:

Terapues, M. et al. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013. doi: 10.1002/pds.3503.

Note

^aIl MedDRA è un dizionario della terminologia medica, sviluppato per standardizzare le comunicazioni regolatorie tra le autorità responsabili per l'autorizzazione dei prodotti medicinali e gli scambi tra le autorità e le compagnie biofarmaceutiche. La terminologia medica utilizzata in tale dizionario è stata validata internazionalmente e clinicamente per essere utilizzata nell'immissione, nel recupero, nella valutazione e nella presentazione dei dati in entrambe le fasi del processo regolatorio (pre e post-marketing).

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 Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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