



Newsletter numero 145 del 15.05.2014

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

- Uso di lopinavir/ritonavir+lamivudina (terapia duale) o lopinavir/ritonavir+2 inibitori nucleosidici della reverse transcriptase(terapia tripla) nella trattamento anti-retrovirale di adulti HIV-1⁺naive: risultati a 48 settimane del trial GARDEL, uno studio randomizzato, open-label, di non inferiorità
- Può un farmaco agonista del recettore del GLP-1 alterare la tolleranza al glucosio nei pazienti trattati con farmaci antipsicotici? Disegno di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo
- Efficacia e sicurezza del trattamento iniziale in combinazione con sitagliptina e pioglitazone-uno studio fattoriale
- Linee guida per il trattamento dell'Edema Maculare Diabetico (DME)
- Lorazepam vs Diazepam nella terapia dello stato epilettico in età pediatrica
- Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec a durata d'azione ultra-lunga osservate in soggetti adulti vengono mantenute in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1

Uso di lopinavir/ritonavir+lamivudina (terapia duale) o lopinavir/ritonavir+2 inibitori nucleosidici della reverse transcriptase(terapia tripla) nella trattamento anti-retrovirale di adulti HIV-1⁺naive: risultati a 48 settimane del trial GARDEL, uno studio randomizzato, open-label, di non inferiorità

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La terapia tripla (lopinavir/ritonavir+2 inibitori nucleosidici della reverse transcriptase) è efficace nel bloccare la progressione della malattia da HIV ma può essere tossica ed è costosa.

Obiettivo dello studio è stato quello di verificare se la terapia duale (lopinavir/ritonavir+lamivudina) non sia inferiore alla terapia tripla.

Lo studio GARDEL (Global AntiRetroviral Design EncompassingLopinavir/r and Lamivudine vs LPV/rbased standard therapy) è uno studio di fase 3, randomizzato, controllato, open-label in pazienti HIV-1⁺ con una età superiore ai 18 anni e che presentano almeno 1000 copie di RNA virale per ml di plasma. Lo studio è stato effettuato in 19 centri in 6 diversi Paesi (America latina, Spagna e USA). I pazienti sono stati divisi in due gruppi (rapporto 1:1, terapia duale o tripla)randomizzati in blocchi di 4 stratificati sulla base della carica virale (<100000 o > 100000 copie di RNA/ml). La terapia duale consisteva nella somministrazione di 400 mg di lopinavir e 100 mg di ritonavir più 150 mg di lamivudina, 2 volte al giorno. La terapia tripla consisteva nella somministrazione di 400 mg di lopinavir e 100 mg di ritonavir, 2 volte al giorno, più lamivudina o emtricitabina più un altro inibitore nucleosidico della reverse transcriptase (NRTI) in combinazioni a dosi fisse.

Criteri d'esclusione sono stati: paziente trattato con antiretrovirali, positivo per il virus dell'epatite B o con disfunzione epatica moderata o grave, paziente affetto da una qualsiasi malattia clinicamente significativa, in cinto allattamento, non disponibile ad utilizzare 2 metodi anticoncezionali, con esami di laboratorio alterati (tra cui emoglobina inferiore a 80 g/L, conta neutrofila inferiore a $0,75 \times 10^9$ cells per L, conta piastrinica inferiore a 50×10^9 /L, creatinina superiore di 1,5 volte al valore normale), paziente che abusa di alcol e che assume altre sostanze, positivo per infezione da HIV-2 e che in anamnesi presenta malattie opportunistiche associate all'AIDS o altri disturbi che, a parere del clinico, potevano mettere a rischio la salute del paziente, i risultati dello studio o l'aderenza al protocollo. Sono stati esclusi anche i pazienti che mostravano evidenza di resistenza a lopinavir, ritonavir, lamivudina, emtricitabina, o altri NRTI sulla base dei criteri stabiliti nel 2009 dalla International Antiviral Society USA (IAS-USA). In particolare la resistenza a lopinavir e ritonavir è stata definita sulla base della presenza di 2 o più mutazioni "minori" relativi all'attività degli inibitori delle proteasi o 1 mutazione "maggiore": Val32Ile, Ile47Val/Ala, Leu76Val, e Val82Ala/Phe/Thr/Ser.

I pazienti sono stati valutati alla visita di screening, alla visita di baseline (giorno 1) e alle settimane 4, 8, 12, 24, 36 e 48, o quando l'assunzione dei farmaci è stata terminata prematuramente. Quando è stato somministrato abacavir è stato effettuato uno screening per la presenza di HLA-B*5701. Se il paziente risultava positivo per HLA-B*5701 veniva escluso dallo studio. I test di resistenza virale sono stati effettuati alla visita di screening e nel caso in cui fosse evidente un fallimento della terapia dal punto di vista del controllo della concentrazione virale nel plasma. È stato considerato fallimento terapeutico una concentrazione di RNA virale superiore a 400 copie per ml alla settimana 24 e superiore a 50 copie/ml alla settimana 48. In questi casi il paziente è uscito dallo studio.

L'end-point primario è stata la frequenza di risposta virologica, definita come la percentuale di pazienti con RNA virale inferiore alle 50 copie/ml.

Endpoint secondari sono stati: la sicurezza del trattamento inclusa la frequenza, il tipo e la gravità degli effetti avversi, la tollerabilità, la modifica delle conte dei linfociti CD4⁺, la comparsa di mutazioni virali responsabili di resistenza, alterazioni negli esami di laboratorio, frequenza delle infezioni opportunistiche, progressione della malattia e morte. Sono stati valutati anche altri parametri, ma non sono riportati in questo studio.

L'efficacia è stata valutata in tutti i partecipanti allo studio che avessero assunto almeno 1 dose dei farmaci.

Tra il dicembre 2010 e il maggio 2012 sono stati sottoposti a screening 543 pazienti e arruolati nello studio 426: 217 assegnati alla terapia duale e 209 alla terapia tripla. 214 e 202 pazienti rispettivamente hanno assunto almeno una dose dei farmaci prescritti. Le caratteristiche dei

pazienti arruolati nei due gruppi sono risultate bilanciate. Gli NRTI usati nella terapia tripla sono stati zidovudina e lamivudina (54%), tenofovir e emtricitabina (37%), eabacavir elamivudina (9%).

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'end-point primario a 48 settimane nella terapia duale non è stata inferiore a quella raggiunta nella terapia tripla: 189 pazienti (88,3%) e 169 pazienti (83,7%) hanno raggiunto l'end-point rispettivamente nella terapia duale e tripla (differenza non significativa a favore della terapia duale di 4,6% con un 95% CI compreso tra -2,2 e +11,8 e una $p=0,171$). I pazienti con una carica virale superiore alle 100000 copie per ml hanno mostrato un risultato simile (differenza non significativa a favore della terapia duale di 9,3% con un 95% CI compreso tra -2,8 e +21,5 e una $p=0,145$).

È stata osservata una frequenza di interruzione del trattamento più alta nella terapia tripla rispetto alla terapia duale. Questo dato è stato causato in parte dalla mancanza di risposta al trattamento (16% vs 12%), da un maggior numero di effetti avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento (5% vs <1%) e da interruzione per altra ragione (8% vs 6%).

Limitando l'analisi ai pazienti trattati con tenofovir o abacavir, la percentuale di risposta alla terapia duale è stata pressoché identica a quella della terapia tripla (88,3% vs 89,2%).

L'aumento medio dei linfociti CD4⁺ è stato molto simile nella terapia duale e tripla (227 vs 217 linfociti per microlitro, $p=0,625$). Ventidue pazienti hanno mostrato un fallimento terapeutico: 10 (4,7%) nella terapia duale e 12 (5,9%) nella terapia tripla. Di questi pazienti, 7 hanno mostrato fallimento alla settimana 24 e 15 alla settimana 48. In alcuni di loro (2 nella terapia duale e 8 nella terapia tripla) la terapia non ha mai funzionato, in altri (8 nella terapia duale e 4 nella terapia tripla) vi è stata una ripresa di replicazione virale. Al momento del fallimento la concentrazione virale media è stata di 236 copie per ml nei pazienti con terapia duale e 1027 copie per ml nei pazienti con terapia tripla. Al momento del fallimento terapeutico, solo in 12 pazienti (su 22) è riuscita l'amplificazione virale (5 pazienti in terapia duale e 7 pazienti in terapia tripla). In 2 dei 5 pazienti in terapia duale è stata identificata la mutazione Met184Val. Nessuna mutazione è stata trovata nei 7 pazienti trattati con terapia duale.

La maggior parte dei pazienti ha avuto almeno 1 evento avverso durante il trattamento: 676 eventi nella terapia duale e 700 nella terapia tripla. Di questi, solo alcuni sono possibilmente o probabilmente correlati al trattamento (65 e 88 nella terapia duale e tripla, rispettivamente, $p=0,007$). Gli effetti avversi più comuni sono stati iperlipidemia, diarrea, nausea e dispepsia. Le interruzioni di trattamento dovute a tossicità o a intolleranza al trattamento sono state 10 nella terapia tripla (4,9%) e 1 nella terapia duale (0,4%) con una differenza del 4,5% (95% CI compresa tra -8,1 e -0,9 e una $p=0,01$). Un paziente trattato con terapia duale è morto in conseguenza di una sepsi ritenuta probabilmente non correlata al trattamento.

La così detta monoterapia (lopinavir+ritonavir) non si è dimostrata efficace come la tripla terapia nel trattare i pazienti naive HIV-1⁺. Questo studio dimostra che l'aggiunta di lamivudina rende efficace la terapia causando meno effetti avversi ai pazienti trattati.

Gli studi che hanno provato a sostituire la tripla terapia con una terapia duale hanno fallito in numerosi casi. Solo due hanno avuto risultati simili a quelli presentati in questo studio. In particolare, è stato dimostrato che l'aggiunta di raltegravir a lopinavir+ritonavir ha una efficacia paragonabile a quella della tripla terapia. Ma in questo studio non sono stati valutati i pazienti con una carica virale elevata come invece è stato fatto nello studio qui presentato. Un ulteriore vantaggio di questo studio è quello di essere stato effettuato su un campione più numeroso di pazienti e di utilizzare un farmaco poco costoso.

Limite importante dello studio è il disegno open-label e la sua breve durata. Per ovviare a questo limite è in corso una continuazione dello studio fino a 96 settimane.

La terapia duale (lopinavir/ritonavir+lamivudina) ha dimostrato di non essere inferiore alla tripla terapia e può essere considerata una opzione terapeutica potenziale per pazienti HIV-1+ non trattati.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato da FundaciónHuésped e finanziato dalla AbbVie. La AbbVie ha partecipato al disegno dello studio e alla stesura del manoscritto. Gli aspetti operazionali dello studio sono stati gestiti dalla FundaciónHuésped. Tutti gli autori, tranne 4, hanno ricevuto denaro a diverso titolo da un gran numero di case farmaceutiche.

Parole chiave: HIV, studio GARDEL, studio clinico di fase 3 di non inferiorità.

Riferimenti bibliografici

Cahn P et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. Lancet pubblicato on line. April 28, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70736-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70736-4).

Può un farmaco agonista del recettore del GLP-1 alterare la tolleranza al glucosio nei pazienti trattati con farmaci antipsicotici? Disegno di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

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

Disturbi metabolici, obesità ed eventi cardiovascolari rappresentano le principali complicanze cliniche tra i pazienti in trattamento con farmaci antipsicotici. In particolare, due degli antipsicotici più efficaci, clozapina e olanzapina, possono causare aumento di peso e disturbi metabolici. Inoltre, i pazienti con disturbi dello spettro della schizofrenia, fanno spesso uso di alcolici. Il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico e di ridurre il consumo di alcool nei pazienti con diabete di tipo 2.

Questo studio si svolgerà in Danimarca ed è stato disegnato per valutare se gli effetti benefici degli analoghi del GLP-1 sul controllo glicemico e sull'assunzione di alcool, nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, possono essere estesi ad una popolazione di pazienti psichiatrici, pre-diabetici trattati con farmaci antipsicotici.

Lo studio della durata di 16 settimane, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo, è stato disegnato per valutare gli effetti di liraglutide o placebo in 100 pazienti, affetti da diabete, obesi (*body mass index* - BMI ≥ 27 kg/m²), con diagnosi di disturbo schizofrenico e trattamento stabile con clozapina o olanzapina. I criteri di inclusione prevedevano un'età ≥ 18 e ≤ 65 anni, la diagnosi clinica di schizofrenia, un disturbo schizotipico o psicosi paranoide stabilite in base ai criteri di *International Classification of Diseases* (ICD10, WHO) o secondo il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV), il trattamento antipsicotico con clozapina o olanzapina da almeno 6 mesi (senza variazione di dose da almeno 30 giorni), il trattamento stabile con farmaci concomitanti da almeno 30 giorni, il peso stabile (variazione inferiore al 5% da 3 mesi precedenti l'inclusione nello studio), BMI ≥ 27 kg/m², la disglucemia: alterata glicemia a digiuno (IFG) equivalente ai livelli di glicemia a digiuno (FPG) da 6,1 a 6,9 mmol/L e/o alterata tolleranza al glucosio (IGT), corrispondente ai livelli di glucosio dopo 2 h di 7,8 - 11 mmol/L dopo un test di tolleranza al glucosio - *oral glucose tolerance test* - OGTT - con FPG < 7 mmol/L ed infine il consenso informato scritto e orale. I criteri di esclusione comprendevano il diabete di tipo 1 o 2 con emoglobina glicata (HbA1c) $> 6,5\%$, pazienti in trattamento obbligatorio, donne in gravidanza, in fase di allattamento, con intenzione di intraprendere una gravidanza o senza un'adeguata copertura contraccettiva, in trattamento con corticosteroidi o altra terapia ormonale (esclusi estrogeni), qualsiasi sostanza d'abuso o dipendenza per i 6 mesi precedenti lo studio (esclusa la nicotina), funzionalità compromesse epatica (valori transaminasi > 2 volte il limite normale superiore) o renale (valori creatinina > 150 μ M e/o macroalbuminuria) o pancreatica (pancreatite acuta o cronica e/o valori di amilasi > 2 volte il limite normale superiore), problemi cardiaci definiti come insufficienza cardiaca scompensata (NYHA classe III o IV), angina pectoris instabile e/o infarto miocardico nei 12 mesi precedenti l'arruolamento nello studio, ipertensione non controllata: sistolica > 180 mmHg e diastolica > 100 mmHg, qualsiasi condizione che lo sperimentatore ritiene che possa interferire con lo studio, qualsiasi farmaco sperimentale assunto entro i 3 mesi precedenti lo studio e l'uso di terapie finalizzate alla riduzione del peso nei 3 mesi precedenti l'arruolamento. Gli autori hanno stimato che l'analisi sarà condotta su 125 pazienti con BMI > 27 kg/m², diagnosi di disturbo schizofrenico e trattamento stabile con clozapina o olanzapina. L'incidenza di *dropout* attesa è del 20% massimo, considerato il periodo di studio di 16 settimane, che equivale ad un massimo di 25 pazienti *dropout* su 125, durante le 16 settimane di trattamento con una previsione di 100 pazienti che completeranno lo studio. I pazienti sono liberi di sospendere il

trattamento in qualsiasi momento senza necessità di fornire spiegazioni e senza pregiudizio per ulteriori trattamenti. La ragione della sospensione può essere attribuita alla sospensione del consenso, al fallimento del trattamento, ad eventi avversi, alla gravidanza inattesa, al peggioramento significativo (*Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I): punteggio di 6 o 7), variazione nella dose di olanzapina o clozapina maggiore del 20% o perdita al follow-up. I dati di *dropout* saranno inclusi nell'analisi. Lo studio prevede una valutazione pretrattamento, seguita da un periodo di trattamento di 16 settimane, dove i pazienti verranno randomizzati al trattamento giornaliero con liraglutide o placebo per via sottocutanea: 3 ml di liraglutide in penna pre-riempita contenente 6 mg/ml o 3 ml di liraglutide placebo in penna pre-riempita. Durante lo studio, ciascun paziente verrà sottoposto a visite regolari (ogni 4 settimane) per estrarre i campioni di sangue, registrare variazioni nella dieta, nell'attività fisica e nell'assunzione di alcool, valutare i punteggi relativi alla patologia psichiatrica, gli eventi avversi, misurare il peso e la circonferenza della vita. Saranno registrati inoltre anche i farmaci antipsicotici, la storia disglicemica di ciascun paziente, la funzionalità epatica, i trigliceridi, i livelli di colesterolo e di HbA1c. L'OGTT sarà valutato al basale e dopo 16 settimane di trattamento in tutti i partecipanti. Per tutti i pazienti, verranno ottenuti i valori di glucosio, insulina, peptide-c, glucagone, GLP-1 intatto e totale e *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). Per misurare la massa grassa totale e la percentuale grassa dopo 10 h di digiuno, verrà utilizzato *Dual-energy X-ray absorption* (DEXA), al basale e dopo 16 settimane di trattamento. Le scale utilizzate per valutare i livelli di psicopatologia e di consumo di alcool saranno: qualità di vita (*The Schizophrenia Quality of Life Scale-SQLS*), attività giornaliera (*Global Assessment of Function-GAF*), gravità della patologia (CGI-gravità+miglioramento-CGI-S+I) e consumo di alcool (*Alcohol Use Disorders Identification Test-AUDIT*). Liraglutide e placebo alla dose di 1,8 mg/die per via sottocutanea, sarà somministrato dal giorno 15 fino alla fine del periodo di trattamento. Per i primi 14 giorni verranno somministrate dosi titolate fisse: giorni 1-7: 0,6 mg; giorni 8-14: 1,2 mg. I pazienti che non tollerano la dose massima di 1,8 mg, rimangono alla dose massima tollerabile. L'endpoint primario è la variazione della tolleranza al glucosio dal basale (misurato dall'AUC per variazione del glucosio plasmatico *plasma glucose* (PG) dopo 4 h, OGTT) all'ultimo follow-up. Gli endpoints secondari includono le variazioni disglicemiche (IFG, IGT, IFG/IGT combinati, o diagnosi di diabete), variazioni di peso, circonferenza vita, pressione sanguigna, secrezione di ormoni incretinici, sensibilità all'insulina e funzionalità delle cellule beta, *DEXA scan*, profilo lipidico, funzionalità epatica e misura della qualità di vita, attività quotidiana, gravità della patologia psichiatrica e consumo di alcool dal basale all'ultimo follow-up. Lo studio presenta alcuni limiti: 1) la durata breve (solo 16 settimane). Gli autori hanno preso in considerazione un periodo di durata superiore a 16 settimane per determinare gli effetti a lungo termine di liraglutide sul peso e sullo stato metabolico. Tuttavia, l'aumento della durata dello studio avrebbe portato ad una maggiore incidenza di *dropout*. Inoltre, il reclutamento dei pazienti sarebbe risultato più difficile, di fronte ad una durata maggiore dello studio. Gli autori hanno ritenuto importante seguire i pazienti dopo la sospensione del trattamento per valutare la stabilità e la velocità di perdita di efficacia del trattamento; 2) la mancanza di un terzo braccio di trattamento per confrontare liraglutide con uno dei due trattamenti (metformina o topiramato) studiati per contrastare l'aumento di peso indotto dagli antipsicotici; 3) valutare l'effetto di liraglutide sul consumo di alcool senza richiedere un minimo consumo di alcool, aspetto che potrebbe limitare la capacità di rilevare differenze apprezzabili su questo end-point (comunque endpoint secondario); 4) Liraglutide richiede somministrazione sottocutanea giornaliera, cosa che potrebbe limitare l'aderenza del paziente alla terapia.

Il presente studio valuterà gli effetti sul controllo glicemico dopo 16 settimane di trattamento con liraglutide o placebo in 100 pazienti, pre-diabetici, affetti da obesità, con diagnosi di disturbo schizofrenico e trattati con clozapina o olanzapina. I risultati di questo studio potranno determinare se liraglutide è efficace nel migliorare la disglicemia ed altri parametri metabolici come il consumo di alcool, nei pazienti trattati con antipsicotici.

Parole chiave: agonista recettore GLP-1, tolleranza al glucosio, RCT.

Conflitto di interessi: Lo studio è finanziato da Novo Nordisk e dal Mental Health Service Capital Region of Denmark. AK e PO: nessun conflitto di interesse dichiarato; JRL e AF-J hanno ricevuto finanziamenti

da Novo Nordisk. LV ha ricevuto anche un *grant* da Novo Nordisk per un altro studio in corso. JJH è stato consulente per Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk e Roche. CUC ha ricevuto compensi da Actelion, Alexza, AstraZeneca, Biotis, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Desitin, Eli Lilly, Genentech, Gerson Lehrman Group, Glaxo Smith Kline, IntraCellular Therapies, Lundbeck, Medavante, Medscape, Merck, Novartis, Ortho-McNeill/Janssen/J&J, Otsuka, Pfizer, ProPhase, Roche, Schering-Plough, Sepracor/Sunovion, Takeda, Janssen/J&J and Otsuka. Tina Vilsbøll compensi da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi, and Zealand Pharma, ed è membro della commissione consultiva di Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme and Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca.

Riferimenti bibliografici

Larsen JR et al. *Does a GLP-1 receptor agonist change glucose tolerance in patients treated with antipsychotic medications? Design of a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial.* BMJ Open. 2014 Mar 25;4(3):e004227. doi: 10.1136/bmjopen-2013-00422

Efficacia e sicurezza del trattamento iniziale in combinazione con sitagliptina e pioglitazone-uno studio fattoriale

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'iniziale terapia combinata con ipoglicemizzanti orali rappresenta una valida scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 e con iperglicemia da moderata a grave, poiché una monoterapia spesso fallisce nel raggiungimento del goal terapeutico. Per poter essere utile, il miglioramento nel controllo glicemico, dovrebbe essere ottenuto senza un aumento significativo delle reazioni avverse. Le terapie combinate con metformina sono state ampiamente studiate, ma ci sono molti pazienti che non la tollerano o che presentano situazioni patologiche concomitanti per le quali l'uso di metformina è controindicato.

Per questi pazienti l'uso iniziale di sitagliptina e di pioglitazone può rappresentare una valida alternativa. È necessario, pertanto, valutare l'efficacia e la sicurezza della sitagliptina in combinazione con il pioglitazone alle diverse dosi disponibili.

Lo studio si propone di valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione tra sitagliptina 100 mg/die e pioglitazone in tutti i suoi dosaggi nel trattamento iniziale dei pazienti con diabete di tipo 2.

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo. I pazienti dovevano avere un'età compresa tra 18 e 78 anni, avere una diagnosi di diabete di tipo 2 non controllato solo con dieta ed esercizio fisico, non assumere farmaci od essere in terapia con metformina o sulfanilurea al momento dello screening.

I criteri di esclusione erano rappresentati da: diagnosi di diabete di tipo 1, chetoacidosi, sindrome coronarica acuta entro i 6 mesi precedenti, interventi all'arteria coronarica, stroke, o disturbi ischemici neurologici transitori. Sono stati esclusi anche i soggetti precedentemente trattati con tiazolidindioni (pioglitazone o rosiglitazone), con inibitori DDP-4, con incretinomimetici, o che presentavano evidenti disfunzioni epatiche, renali o tiroidee o anemia.

La randomizzazione è stata preceduta da un periodo di run-in della durata di 3-11 settimane. Per i pazienti che avevano ricevuto terapia ipoglicemizzante entro 8 settimane dallo screening, questo periodo di run-in ha compreso 8 settimane di washout dal farmaco. Inoltre, per tutti i pazienti, è stato eseguito trattamento in singolo cieco con placebo 2 settimane immediatamente prima della randomizzazione ed è stato richiesto un valore di A1c $\geq 7,5$ e $\leq 11,0\%$ entro circa 1 settimana dall'inizio del placebo e valori di glucosio a digiuno $\geq 7,2$ mmol/l (130 mg / dl) e $\leq 15,0$ mmol/l (270 mg / dl) al momento della randomizzazione.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati in parti uguali tra 7 bracci di trattamento: sitagliptina monoterapia 100 mg/die (gruppo 100 SITA), pioglitazone in monoterapia alle dosi 15, 30 e 45 mg/die (gruppi PIO 15, 30 e 45, rispettivamente), e la combinazione di sitagliptina 100 mg/die con pioglitazone alle dosi 15, 30 o 45 mg/die (gruppi SITA/PIO 100/15, 100/30 e 100/45, rispettivamente). Nei gruppi PIO 45 e SITA/PIO 100/45, i pazienti hanno ricevuto pioglitazone 30 mg/die per le prime 4 settimane e 45 mg/die per tutto il periodo successivo (sempre in cieco).

I pazienti che non sono riusciti a soddisfare i criteri per il controllo glicemico sono stati trattati con metformina (valori soglia glucosio plasmatico a digiuno (FPG) > 15.0 mmol/l (270 mg/dl) alla 3^a settimana), FPG > 13,3 mmol/l (240 mg/dl) alla 6^a settimana, FPG > 11.1 mmol/l (200 mg/dl) alla 12^a settimana, e A1c > 8,0 % alla 24^a settimana. Dei 1615 pazienti inclusi 283 sono stati trattati con pioglitazone incapsulato o placebo equivalente; essi sono stati esclusi perché prove preliminari avevano dimostrato che pioglitazone non incapsulato ed incapsulato non sono bioequivalenti.

L'endpoint primario di efficacia è stata la valutazione del cambiamento nei livelli di A1c dal basale alla settimana 24. Gli endpoint secondari principali erano rappresentati dalla variazione rispetto al basale del glucosio postprandiale 2 ore dopo un pasto standard [2-h glucosio postprandiale (PMG)] e la variazione rispetto al basale del FPG. Altri endpoint comprendevano le concentrazioni sieriche a digiuno di insulina, proinsulina, il rapporto proinsulina/insulina, HOMA-IR e HOMA- β , la proporzione dei pazienti che soddisfavano gli obiettivi di A1c <7,0 e <6,5%, ed il tasso composito di pazienti che hanno interrotto lo studio o che hanno richiesto una terapia di supporto con metformina per il controllo glicemico prima della settimana 24.

La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate mediante esame fisico, monitoraggio dei segni vitali e analisi ematochimiche e delle urine. Gli eventi avversi sono stati monitorati e valutati dagli investigatori per gravità, la durata, outcome, e se riconducibili ai farmaci in studio.

Sui 3823 pazienti reclutati, ne sono stati randomizzati 1615 e 1332 sono stati sottoposti ai trattamenti. Le caratteristiche demografiche, antropometriche e relative alla patologia erano simili tra i 7 gruppi di trattamento. Lo studio di 54 settimane è stato completato dal 68-77% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento.

In ogni gruppo di trattamento, i livelli medi di A1c alle settimane 24 e 54 erano notevolmente inferiori rispetto al basale. Tutte le combinazioni di sitagliptin e pioglitazone hanno prodotto riduzioni significativamente maggiori di A1c rispetto alla monoterapia alle stesse dosi. Durante tutto il trattamento, A1c è diminuita durante le prime 24 settimane di trattamento per mantenersi, successivamente, generalmente stabile.

Sono state osservate significative riduzioni di A1c rispetto al basale in tutti i gruppi di trattamento, indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero iniziato lo studio con $9,0 < A1c \geq 9,0\%$. Tuttavia, le riduzioni sono risultate numericamente maggiori nei pazienti con A1c basale $\geq 9,0\%$. La variazione più piccola è stata registrata nel gruppo PIO15 - 0,7% (da - 1,0 a -0,5) nel sottogruppo dei pazienti con A1c basale <9,0% (n = 95), mentre la variazione più importante è stata del - 2,4% (da - 2,7 a - 2.1) nel gruppo SITA/PIO 100/45 nel sottogruppo di pazienti con A1c basale $\geq 9,0\%$ (n = 81).

Nel confronto tra dosi alla settimana 24, si è osservata una diminuzione significativamente più marcata dei livelli di A1c nel gruppo SITA/PIO 30 rispetto al gruppo PIO 45 (0,4%; P <0.001). Inoltre, la riduzione era significativa anche nel gruppo SITA/PIO 15 rispetto a PIO 30 e 45 (P = 0,008 e 0,007 rispettivamente). I risultati alla settimana 54 erano simili, ad eccezione della differenza tra SITA/PIO 15 e il gruppo PIO 45 (- 0,4% a favore della terapia in combinazione) che non è risultata significativa.

Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di A1c <7,0% alla settimana 24 variava tra il 24 e il 57% tra i 7 gruppi di trattamento. Il più basso tasso di successo è stato osservato nel gruppo di PIO15 ed il più alto nel gruppo SITA/PIO 100/45. I risultati alla settimana 54 sono stati simili alla settimana 24. L'obiettivo di A1c <6,5% è stato raggiunto dal 7-35% dei pazienti alla settimana 24 e l' 8-34% alla settimana 54. I tassi più bassi di successo sono stati osservati nel gruppo PIO 15 ed i più elevati nel gruppo SITA/PIO 100/45.

Sono stati riscontrati dei miglioramenti, in linea con i cambiamenti osservati in A1c negli endpoint secondari dei livelli di FPG e PMG a 2 ore alle 24 settimane e 54. L'insulinemia a digiuno è risultata diminuita rispetto al basale in tutti i gruppi trattati con pioglitazone, e il rapporto proinsulina/insulina a digiuno era diminuito in tutti i gruppi che avevano ricevuto sitagliptin, così come nei gruppi PIO 30 e PIO 45. L' HOMA-IR è diminuito in tutti i gruppi di trattamento, mentre l'HOMA-non è risultato modificato da sitagliptin o pioglitazone, da soli o in combinazione. Nel confronto tra monoterapia ed associazione allo stesso dosaggio, i risultati per questi endpoint sono risultati neutrali o hanno favorito la terapia combinata.

Le percentuali di necessità di terapia di salvataggio con metformina o interruzione del trattamento alla settimana 24 sono state di circa il 20% (range: 18,1-21,8%), fatta eccezione per il gruppo PIO 15, in cui il tasso è stato del 28,4%. Le percentuali sono state inferiori del 10,3% (P <0.001) nel gruppo SITA/PIO 100/15 rispetto al gruppo PIO 15. In tutti gli altri

confronti tra monoterapia e terapia di combinazione, le differenze non sono risultate significative.

La terapia di associazione con sitagliptin e pioglitazone è stata generalmente ben tollerata. Durante il periodo di trattamento di 54 settimane, eventi avversi sono stati riportati in 56,1-62,8% dei pazienti nei 7 gruppi di trattamento. Gli eventi avversi considerati come probabilmente o sicuramente correlati ai farmaci sono stati riportati in 9,3-14,6% dei pazienti. Eventi avversi gravi sono stati segnalati in 2,5-7,0% dei pazienti in ciascun gruppo: 3 di questi (verificatisi in 2 pazienti) sono stati considerati essere correlati al trattamento. Tra queste, la è stata riscontrata reazione di ipersensibilità in un paziente nel gruppo SITA/PIO100/30 e un aumento di alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi in un paziente nel gruppo SITA/PIO 100/45. Il paziente con ipersensibilità stava assumendo altri farmaci contemporaneamente, tra cui amoxicillina. Ad un paziente nel gruppo PIO 45 è stato diagnosticato un cancro alla vescica il 6° giorno di randomizzazione; è stato trattato con una resezione locale e la chemioterapia locale ed ha completato lo studio.

Le interruzioni a causa di eventi avversi si sono verificate nell' 1,5-4,8% dei pazienti. Ci sono stati 5 decessi riportati in questo studio, uno ciascuno nei gruppi SITA 100, PIO 15, SITA/PIO 100/15, SITA/PIO 100/30 e SITA/PIO 100/45. Le cause di morte sono state ischemia cerebrale, sindrome mielodisplastica, infarto miocardico, infarto miocardico e una combinazione di eventi cardiaci, rispettivamente.

L'ipoglicemia è stato riportata con un'incidenza simile nei 7 gruppi di trattamento (range: 7,8-11,1%). Gli eventi avversi di edema (endpoint composito) sono stati segnalati in un paziente (0,5%) nel gruppo SITA100, in 5-10 pazienti per gruppo (2,7-5,3%) nei trattati con pioglitazone in monoterapia , in 6 pazienti per gruppo (3,0-3,2%) nei pazienti trattati con sitagliptina e pioglitazone in combinazione. L' edema periferico è stata osservato in un paziente (0,5%) nel gruppo SITA100, in 5-7 soggetti per gruppo (2,7-3,7%) in pazienti trattati con pioglitazone in monoterapia e in 4-5 pazienti per gruppo (2,1-2,6%) nei pazienti trattati con sitagliptina e pioglitazone in combinazione. Inoltre, sono stati riscontrati 10 eventi cardiovascolari gravi in 10 pazienti: infarto acuto del miocardio e ictus ischemico nel gruppo SITA100 (in 2 e 1 pazienti, rispettivamente), ictus ischemico nei gruppi PIO15 e PIO30 (n=1), morte cardiovascolare improvvisa (n=1) e infarto miocardico acuto (n=1) nel gruppo SITA/PIO100/15; infarto miocardico acuto (n=1) e ictus ischemico (n=1) nel gruppo SITA/PIO 100/30, e insufficienza cardiaca (n=1) nel gruppo SITA/PIO 100/45.

Rispetto al basale, è stata osservata una diminuzione del peso corporeo medio nel gruppo SITA100 e un aumento in tutti i gruppi trattati con pioglitazone. La differenza tra i gruppi è stata significativa ($P < 0.001$) in tutti i confronti tra la terapia di combinazione e SITA100. Le differenze sono state non significative o marginalmente significative ($P = 0,040$) nel confronto tra terapia combinata e la stessa dose di pioglitazone in monoterapia.

La terapia iniziale di combinazione tra sitagliptina e pioglitazone è risultata efficace e generalmente ben tollerata. Nei principali endpoint alle settimane 24 e 54, la combinazione di sitagliptina con pioglitazone è stata significativamente o numericamente superiore alla monoterapia, sia quando sono state confrontate dosi uguali di pioglitazone sia quando dosi più basse di pioglitazone in associazione con sitagliptina sono state confrontate con dosi più alte di pioglitazone in monoterapia.

Gli autori riportano che lo studio non aveva né la durata né sufficiente potere statistico per evidenziare un potenziale rischio di fratture ossee e cancro della vescica dovuti a trattamento con pioglitazone. Se si ipotizza, tuttavia, che questi effetti negativi sono associati al pioglitazone in un modo dose/modalità di esposizione-dipendente, è possibile che un equilibrio accettabile tra efficacia e sicurezza possa essere ottenuto utilizzando dosi sub-massimali del farmaco da solo o in combinazione.

Parole chiave: sitagliptina e pioglitazone, diabete di tipo 2, studio fattoriale.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Merck Sharp & Dohme, e alcuni autori hanno ricevuto grant da altre case farmaceutiche (Amgen Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Takeda Pharmaceuticals, Bristol Meyers Squibb/AstraZeneca, Eli Lilly e Merck).

Riferimento bibliografico:

Henry RR, et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone—a factorial study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16: 223–230, 2014.

Linee guida per il trattamento dell'Edema Maculare Diabetico (DME)

A cura del Dott. Fausto Chiazza

La retinopatia diabetica (DR) colpisce 1 paziente su 3 affetto da diabete mellito (DM) e la principale causa di perdita della vista in questa popolazione è l'edema maculare diabetico (DME), che colpisce il 6.8% dei pazienti.

Negli ultimi 30 anni la fotocoagulazione laser ha rappresentato il principale trattamento per la DME. Nello stesso periodo se ne è approfondita la conoscenza dei meccanismi patogenetici e della fisiopatologia, si è migliorata la diagnosi, in particolare la diagnosi differenziale con la DR, e sono stati realizzati *randomized clinical trials* (RCT) per testare alternative alla cura laser.

L'obiettivo di questo articolo è stato revisionare i più importanti RCTs ed i relativi trattamenti della DME al fine di stilare una serie di iniziali linee guida scientificamente.

La ricerca bibliografica è stata condotta utilizzando *PubMed*, *Cochrane Library* e *ClinicalTrials.gov* utilizzando i termini "*diabetes macular edema*" o "*diabetic maculopathy*" per identificare studi nel periodo compreso tra l'1 Gennaio 1985 ed il 31 Luglio 2013. Questa operazione è stata seguita da una ricerca manuale dei riferimenti citati nei principali lavori selezionati. Meta-analisi, revisioni sistematiche e RCTs con almeno 1 anno di *follow-up* pubblicati negli ultimi 5 anni sono state fonti preferenziali. Le linee guida per il trattamento della DME sono state redatte dal *Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group* e classificate per importanza, risultato clinico e forza delle prove.

Una gestione ottimale dei fattori di rischio sistemici è una componente fondamentale della prevenzione primaria di DR. È stato effettuato un intensivo controllo di iperglicemia, ipertensione, ed eventualmente iperlipidemia sui pazienti al fine di ritardare l'insorgenza e la progressione della DR. Se lo stesso valga per la DME è meno chiaro, in quanto vi sono meno studi focalizzati sulla sola DME. Poiché la DME si sviluppa in un sottogruppo di pazienti con DR e la probabilità di svilupparla aumenta con l'aggravarsi della DR, il controllo di fattori di rischio sistemico sembra avere un importante effetto sulla DME.

La fotocoagulazione laser è stata la terapia di prima scelta dal 1985. Questa tecnica, tuttavia, spesso non migliora la vista ed una parte rilevante dei pazienti riscontra un progressivo peggioramento della visione. Inoltre un uso prolungato di questo trattamento è limitato da un aumento significativo degli effetti collaterali.

È ormai noto che nei pazienti affetti da DME vi sia un aumento dell'espressione del fattore di crescita endoteliale VEGF a livello del fluido oculare. Recentemente è stato osservato che le terapie anti-VEGF revertono il peggioramento visivo e, inoltre, ne prevengono la ricaduta.

I farmaci anti-VEGF utilizzati sono ranibizumab, bevacizumab (*off-label*), aflibercept e pegaptanib. Le prove a favore del trattamento della DME con gli anti-VEGF si basano su dati di RCTs di fase II e III; per il ranibizumab si fa riferimento a *Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE)* (Massin et al., *Diabetes Care*, 2010); *Outcomes of the ranibizumab for Edema of the macula in Diabetic (READ-2)* (Nguyen et al., *Ophthalmology*, 2010); *Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections (RESTORE)* (Mithcell et al. *Ophthalmology*, 2011); *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) Protocol I* (Elman et al., *Ophthalmology*, 2010); *A study of Ranibizumab Injection in subjects with CSDME with center involvement secondary to Diabetes Mellitus (RISE and RIDE)* (Nguyen et al. *Ophthalmology*, 2010). Per il bevacizumab sono stati considerati lo studio *The bevacizumab or Laser Therapy (BOLT)* (Rajendram et al., *Arch Ophthalmol*, 2012) e l'RCT di fase III di Sohelian e collaboratori (Sohelian et al., *Retina*, 2012) che ha ipotizzato l'associazione del bevacizumab con triamcinolone acetone. Relativamente all'aflibercept uno studio RCT chiave di fase II è l'*Active-Controlled DME and VEGF trap-eye: INvestigation of clinical impact (DA VINCI)* (DO et al., *Ophthalmology*, 2012), mentre sono ancora in sviluppo

gli studi di fase III *VEGF trap eye in vision impairment due to DME (VIVID-DME; VIVID EAST-DME)*, *Japanese safety study of VEGF Trap-eye in DME (VIVID-Japan)*, e *Study of intravitreal administration VEGF trap-eye (BAY 86-5321) in patients with DME (VISTA)*. Per il pegaptanib, infine, Sultan e collaboratori (Sultane t al., *Ophthalmology*, 2011) hanno sviluppato uno studio di fase III multicentrico in doppio cieco *sham controlled*.

Dal punto di vista della sicurezza gli effetti collaterali più comuni degli anti-VEGF sono stati l'endoftalmite ed un incremento nella pressione intraoculare (IOP). Il loro profilo di sicurezza dovrebbe particolarmente essere valutato nei pazienti ad alto rischio. Il *Comparison of age-related macular degeneration treatment trial (CATT, 2 anni)* (Martin et al., *Ophthalmology*, 2012) non ha evidenziato differenze significative in episodi o morti di origine arteriotromboembolica tra ranibizumab e bevacizumab, mentre l'incidenza di eventi avversi sistemici gravi è risultata superiore nei pazienti che assumevano bevacizumab. A differenza del CAAT, un *interim analysis* dall'*Alternative treatment to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularization (IVAN)* (Chakravarthy et al., *Ophthalmology*, 2012) ha dimostrato un profilo di sicurezza del bevacizumab più favorevole. Allo stato dell'arte, secondo gli autori se un anti-VEGF sia più sicuro dell'altro rimane da essere stabilito. La risposta potrà arrivare da studi comparativi *head-to-head* che sono in corso di svolgimento così come tale tipo di studi potrà meglio posizionare l'aflibercept nella DME.

Una conclusione definitiva relativamente alla sicurezza del bevacizumab non può essere tratta dallo studio BOLT, a causa dello scarso numero di pazienti, mentre per quel che riguarda l'aflibercept (studio DA VINCI), la sua sicurezza è paragonabile a quella degli altri anti-VEGF. I risultati tratti dagli studi RESTORE e BOLT hanno mostrato che il trattamento anti-VEGF non ha portato a danni alla perfusione capillare della macula.

Altri trattamenti presi in considerazione per la cura della DME sono stati i corticosteroidi intravitreali triamcinolone acetonide (TA) e flucinolone acetonide (FA). L'alta incidenza di cataratta precoce e l'aumento della IOP limitano questo approccio clinico; inoltre, è stato rilevato che in seguito al trattamento con FA si ha un incremento, anche se non significativo, dell'incidenza di effetti avversi cardiovascolari.

Un'ultima terapia presa in considerazione è la vitrectomia, anche se il suo ruolo nella DME è incerto.

Il trattamento della DME dovrebbe essere preceduto da un'attenta anamnesi. Secondo gli studi RESTORE e DRRCR.net Protocol I l'uso di anti-VEGF dovrebbe essere considerato nei casi di DME con coinvolgimento del centro della macula e con acuità visiva (VA) di 20/30 o peggiore, mentre non si hanno dati sufficienti su pazienti che non presentano entrambe queste condizioni e che sono trattati con anti-VEGF. La laser terapia resta quindi la prima scelta per questi soggetti.

Le linee guida raccomandano un'iniezione mensile intravitreale di anti-VEGF per un minimo di tre mesi consecutivi (*loading dose*) seguiti da controlli mensili della VA; se quest'ultima peggiora nel periodo di monitoraggio per cause riconducibili alla DME, le iniezioni dovrebbero riprendere. Al contrario, se la VA rimane stabile per 2 mesi, allora le iniezioni andrebbero sospese. Il trattamento proposto si basa sull'approccio a dosi flessibili di ranibizumab descritto dagli studi RESTORE e DRRCR.net; ulteriori studi sono necessari per definire un protocollo di *follow-up* più preciso.

Se la progressione della DME non viene rallentata, si rende necessario l'utilizzo della terapia laser.

La DME è la principale causa di perdita della vista nei pazienti affetti da DM. La terapia principale per evitare la cecità utilizzata per anni è stata il trattamento con il laser; ad oggi l'obiettivo da raggiungere deve essere il recupero della vista e la prevenzione di futuri cali visivi. Recenti RCT suggeriscono che questi obiettivi possono essere raggiunti con una terapia anti-VEGF, con un profilo di sicurezza comprovato. Sulla base di questi dati la conclusione a cui sono giunti gli autori è stata quella di sostituire la fotocoagulazione laser con gli anti-VEGF come terapia di prima scelta per il trattamento della DME.

A causa della scarsità di dati su bevacizumab ed aflibercept, viene consigliato il ranibizumab come farmaco di elezione, da usare con un piano di dosi flessibili piuttosto che continuativamente. Solo in caso di mancata risposta agli anti-VEGF si dovrebbe passare alla terapia laser.

Parole chiave: Edema Maculare Diabetico, Anti-VEGF, Linee Guida

Conflitto di interessi: nessuno

Riferimenti bibliografici

Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group; Management paradigms for diabetic macular edema. Am. J. Ophthalmol. 2014 Mar; 157(3):505-13.

Lorazepam vs Diazepam nella terapia dello stato epilettico in età pediatrica

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Nell'ambito delle crisi generalizzate, è stato stimato lo stato epilettico, un'emergenza medica, insorge circa 10.000 volte l'anno nella popolazione pediatrica statunitense e che su 1000 bambini, 4-8 lo manifestano prima del 15esimo anno di età. E' raccomandata la gestione rapida dello stato epilettico, al fine di evitare lesioni neuronali permanenti e complicazioni acute, quali l'insufficienza respiratoria. Le benzodiazepine rappresentano il trattamento di prima linea del trattamento dello stato epilettico in quanto assicurano un controllo duraturo degli attacchi epilettici in più dell'80% dei pazienti, tuttavia, l'utilizzo di tali farmaci può associarsi all'insorgenza di depressione e insufficienza respiratoria. Tra le benzodiazepine sia il diazepam che il lorazepam sono efficaci nel trattamento dello stato epilettico. Diversi studi pediatrici, che hanno confrontato l'efficacia del diazepam vs il lorazepam, hanno evidenziato potenziali vantaggi nella terapia con lorazepam, quali maggiore efficacia nell'interrompere lo stato epilettico, durata d'azione maggiore e una più bassa incidenza di depressione respiratoria. Altri studi pediatrici, invece, hanno riscontrato per entrambi i farmaci un'efficacia simile, ma differenze nel profilo di sicurezza.

Al fine di valutare, in pazienti pediatrici con stato epilettico, la superiorità in termini di efficacia e tollerabilità del lorazepam rispetto al diazepam per via endovenosa è stato condotto uno studio clinico randomizzato in doppio cieco.

Lo studio clinico, randomizzato, in doppio cieco è stato condotto in 11 ospedali pediatrici degli Stati Uniti. I criteri di eleggibilità sono stati: età dei pazienti > di 3 mesi e < di 18 anni e manifestazione di un attacco epilettico generalizzato tonico-clonico. Lo stato epilettico è stato definito come: i) 3 o più episodi convulsivi manifestatisi nell'ora precedente la convulsione in corso; ii) 2 o più episodi convulsivi senza recupero di coscienza successivi alla convulsione in corso; iii) un singolo episodio convulsivo della durata di almeno 5 minuti. Sono stati arruolati anche i pazienti con attacco epilettico ad esordio parziale con secondaria generalizzazione accompagnato da perdita di coscienza e crisi tonico cloniche. Lo stato gravidico, ipotensione, aritmia, necessità di intervento chirurgico e di anestesia generale, controindicazione all'uso delle benzodiazepine, uso di benzodiazepine nei 7 giorni precedenti l'inizio della terapia e somministrazione di farmaci anticonvulsivanti dal personale dell'ambulanza sono stati i criteri di esclusione. Nello studio i pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 diazepam e lorazepam. Inoltre è stata effettuata una randomizzazione a blocchi permutati stratificata per età in 3 sottopopolazioni: pazienti con età > di 3 mesi e < di 3 anni; la seconda con età > di 3 anni e < di 12 anni; la terza con età > di 13 anni e < di 18 anni. Un farmacista o un infermiere è stato preposto alla selezione del farmaco in studio, selezionando in maniera sequenziale la fiala in base al gruppo di età dei pazienti. La dose è stata stabilita in base al peso considerando lo schema terapeutico per il diazepam di 0,2 mg/Kg, con dose massima di 8 mg e per il lorazepam di 0,1 mg/Kg, con dose massima di 4 mg. Inoltre, per mantenere la cecità è stato aggiunto del diluente al lorazepam così da ottenere lo stesso volume per entrambi i farmaci, inoltre, sono state utilizzate per impedire la visualizzazione del contenuto siringhe opache. Nel caso in cui la convulsione persisteva fino al minuto 5 si ripeteva la somministrazione dei farmaci con dosi dimezzate; se continuava fino al minuto 12 si somministrava fenitoina (da 15 a 20 mg/Kg) o, in caso di allergia alla fenitoina, fenobarbital (da 15 a 20 mg/Kg); al minuto 20 il trattamento anticonvulsivante era scelto dal clinico. L'outcome primario di efficacia è stato definito come fine dello stato epilettico nei 10 minuti

successivi alla somministrazione del farmaco e dall'assenza per 30 minuti di convulsioni. La fine di uno stato epilettico è stata definita come il tempo in cui una crisi convulsiva generalizzata si interrompe, con ripresa delle coscienze nelle 4 ore successive. Gli *outcomes* secondari hanno incluso la valutazione della durata dell'interruzione della convulsione, necessità della ri-somministrazione del farmaco, necessità di somministrare altri anticonvulsivanti, assenza di convulsioni per 60 minuti e 4 ore dopo la somministrazione del farmaco. L'*outcome* primario di sicurezza ha incluso la valutazione dell'insorgenza di depressione respiratoria, valutata come necessità di ventilazione assistita. L'*outcomes* secondario di sicurezza ha incluso polmonite ab ingestis, alcuni gradi di depressione respiratoria, tempo di recupero delle funzioni mentali basali, sedazione e agitazione valutate in base al *Riker Sedation Agitation scale**. I pazienti sono stati seguiti per 24 ore o fino alla dimissione ospedaliera per valutare l'insorgenza di eventi avversi. Inoltre, per verificare l'insorgenza di ulteriori eventi avversi è stata effettuata una telefonata al 30° giorno dalla dimissione. Al fine di una corretta analisi degli *outcomes* primari di efficacia e sicurezza sono stati effettuati i seguenti accorgimenti: i pazienti con convulsioni parziali che non generalizzavano sono stati inseriti in un sottogruppo; per i pazienti arruolati più di una volta è stata considerata solo la prima visita; sono stati esclusi 64 pazienti che presentavano deviazioni dal protocollo in studio, come differente dosaggio o tempi di somministrazione delle dosi. In particolare, per il tempo di interruzione di una convulsione, di insorgenza di una nuova convulsione e di recupero delle funzioni cognitive è stata utilizzata la mediana e la distanza interquartile. Inoltre, per l'analisi del *time to event* prevista negli *outcomes* secondari è stato applicato il *Cox proportional hazards regression models*, considerando come fattore indipendente i trattamenti assegnati. Infine, è stata applicata una curva di sopravvivenza per ognuno dei gruppi (curva Kaplan Meier). Per l'analisi di tale studio, al fine di determinare una differenza in efficacia di almeno il 17%, con una potenza del 80% e un livello di significatività di 0,05 (*Two-sided alpha level*) è stato necessario l'arruolamento di almeno 120 pazienti per gruppo.

Lo studio ha reclutato 310 pazienti, di questi 273 hanno manifestato uno stato epilettico generalizzato, di cui 162 erano randomizzati nel gruppo assunto di diazepam mentre 148 nel gruppo lorazepam; alcuni pazienti sono stati esclusi dallo studio in quanto non presentavano lo stato epilettico o erano duplicati, determinando un totale di pazienti inclusi nelle analisi di 140 nel gruppo diazepam e 133 nel gruppo lorazepam. Nello studio non è stata evidenziata una differenza significativa nelle caratteristiche dei pazienti o nell'eziologia degli attacchi epilettici tra i gruppi in trattamento. Inoltre, non sono state evidenziate differenze nel raggiungimento degli *outcomes* primari di efficacia e sicurezza. Infatti, l'*outcome* primario di efficacia è stato raggiunto nel gruppo in trattamento con diazepam in 101 pazienti (72,1%) rispetto ai 97 pazienti del gruppo con lorazepam (72,9%); la differenza in efficacia tra i due gruppi di trattamento è stata di 0,8% (IC 95%, -11,4% a 9,8%). L'*outcome* secondario è stato raggiunto in 26 pazienti, il 16% nel gruppo diazepam e il 17% nel gruppo lorazepam, con una differenza assoluta nel rischio di 1,6% (IC 95%, -9,9% a 6,8%). Tali risultati erano in accordo con le analisi per-protocollo dopo che erano stati esclusi 64 pazienti che presentavano deviazioni significative dal protocollo stesso. Le più comuni deviazioni dal protocollo sono state: variazione del dosaggio con un margine del +/- 30% (n=27); somministrazione ritardata della seconda dose (n=21); randomizzazione errata (n=15); assunzione di benzodiazepine nelle due ore precedenti all'arruolamento (n=4); stravasamento durante l'infusione endovenosa lenta (n=3) e, infine, somministrazione in anticipo di anticonvulsivanti secondari (n=3). L'*outcome* secondario di efficacia sul ricorrente sviluppo di convulsione generalizzata dopo 60 minuti, escludendo i pazienti che hanno fallito all'*outcome* primario, è stato raggiunto nel 10,9% dei pazienti che hanno assunto diazepam e nel 10,3% dei pazienti che hanno assunto lorazepam; 4 ore dopo la percentuale di ricorrenza di episodi convulsivi è stata rispettivamente di 38,6% (diazepam) e 39,2% (lorazepam). I dati sul tempo di interruzione della convulsione erano disponibili per 266 dei 273 pazienti (97,4%). La mediana del tempo di interruzione dell'evento è risultata di 2,5 minuti (*range* interquartile, 1,0-12,5 minuti) nel gruppo in trattamento con diazepam e di 2,0 minuti (*range* interquartile, 1,0-11,0 minuti) nel gruppo in trattamento con lorazepam (P=0,80). L'unica differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata riscontrata per l'*outcome* secondario dell'incidenza di sedazione, la quale è insorta in 81 dei 162 pazienti in trattamento con diazepam (50%) mentre in 99 di 148 pazienti in trattamento con lorazepam (66,9%), con una differenza assoluta nel rischio di

16,9% (IC 05%, 6,1% - 27,7%). Nessuna differenza significativa è emersa in riferimento al tempo di latenza (*hazard ratio*, 0,99; IC 95%, 0,75-1,29; P=0,92), al tempo di ricorrenza dell'attacco epilettico (*hazard ratio*, 1,04; IC 95%, 0,77-1,40; P=0,81) e al tempo di ripresa delle funzioni cognitive (*hazard ratio*, 1,96; IC 95%, 1,35-2,84; P=0,0004). Inoltre, nessuna differenza nell'efficacia tra i trattamenti è stata evidenziata nei sottogruppi a differente eziologia, ad eccezione del sottogruppo con attacco epilettico febbrile la cui efficacia è risultata inferiore, ma non statisticamente significativa (65,2% vs 76,1%; differenza assoluta nell'efficacia, -10,9%; IC 95%, -22,6% a 0,74%).

In conclusione, non è stata confermata l'ipotesi secondo cui il lorazepam è superiore al diazepam per il trattamento in pediatria dello stato epilettico di durata di 5 minuti. Infatti, entrambi i farmaci hanno presentato un'efficacia nell'interrompere lo stato epilettico in più del 70% dei casi e un rischio di depressione respiratoria grave inferiore al 20%.

Tali risultati sono in linea con quanto riportato da precedenti studi, che hanno valutato la terapia da benzodiazepine per il trattamento dello stato epilettico nei bambini. Altri studi clinici e retrospettivi hanno mostrato, invece, una superiorità nell'efficacia del lorazepam rispetto al diazepam, senza dimostrare una significatività statistica. Il disegno di tale studio è stato effettuato pensando alle limitazioni degli studi precedenti, infatti, si è disegnato uno studio clinico randomizzato piuttosto che una revisione retrospettiva o uno studio clinico quasi sperimentale; Inoltre, ulteriori punti di forza di questo studio sono stati il disegno multicentrico e il controllo della somministrazione di benzodiazepine nei 7 giorni precedenti l'ospedalizzazione, che ha permesso di non inficiare gli *outcomes* di efficacia e sicurezza. I limiti dello studio sono stati: mancato utilizzo dell'elettroencefalogramma nella valutazione della fine dello stato epilettico, disegno di superiorità piuttosto che di non inferiorità, impossibilità di dimostrare un'equivalenza statistica per il diazepam e il lorazepam sulla base della mancanza di differenze riscontrate nei due gruppi in studio, non è stata valutata l'efficacia o la sicurezza nei pazienti che hanno presentato somministrazione di benzodiazepine in ospedale successivamente alla somministrazione delle stesse nel periodo precedente il ricovero, infine, la durata dello stato epilettico non è stata sempre descritta, in quanto è risultata spesso non disponibile o non affidabile. In conclusione, tale studio evidenzia che, nei pazienti pediatrici con stato epilettico, il trattamento con lorazepam non risulta migliore in efficacia e sicurezza rispetto al diazepam.

Riferimento bibliografico: Chamberlain JM et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. JAMA. Published on 2014 Apr 23-30.

Parole chiave: lorazepam, diazepam, pediatria, studio clinico randomizzato, epilessia.

Conflitto di interesse: lo sponsor dello studio è stato l'Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development.

Note:

** La scala Riker Agitation Sedation è stata usata per la valutazione della sedazione e agitazione. Tale scala va da 1 a 7, in cui 1 indica che il paziente è attivo, 1 che non è in grado di svolgere attività impegnative ma può ancora svolgere lavori di natura leggera o sedentaria, 2 che è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività, 3 che è in grado solo di prendersi cura di sé, 4 che è completamente disabile, 5 che è morto.

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec a durata d'azione ultra-lunga osservate in soggetti adulti vengono mantenute in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

L'incidenza del diabete di tipo 1 (T1DM) nei bambini sta aumentando in tutto il mondo con una tendenza che si prevede in continuo aumento nei prossimi anni. La terapia insulina rappresenta un pilastro del trattamento ed è in grado di ridurre in maniera importante le complicanze a

lungo termine, tuttavia l'adesione al trattamento rimane un ostacolo per il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale in bambini con T1DM. Il trattamento di bambini e adolescenti è ulteriormente complicato dal rischio d'ipoglicemia che richiede un monitoraggio e l'aggiustamento delle dosi d'insulina basale e dei boli in relazione ai cambiamenti dell'attività fisica e della dieta. L'insulina degludec (IDeg) è un'insulina basale di nuova generazione a lunga durata d'azione, sviluppata per essere somministrata una volta al giorno in tutti i pazienti. Dopo la somministrazione sottocutanea (SC), IDeg forma un deposito SC di lunghe catene di multi-esameri, da cui monomeri sono rapidamente ed in maniera continua assorbiti nella circolazione. Questo meccanismo unico fornisce un profilo piatto e stabile con una durata d'azione ultra-lunga, oltre le 42 ore negli adulti, suggerendo che le iniezioni ritardate potrebbero non influire sul controllo glicemico nella stessa misura delle insuline basali correnti. Inoltre i risultati dello studio clinico BEGIN hanno mostrato dei tassi d'ipoglicemia notturna significativamente più bassi in adulti con T1DM comparati all'insulina glargine (IGlar). Queste caratteristiche di IDeg potrebbero consentire una gestione migliore della terapia insulinica in relazione ai diversi stili di vita di bambini e adolescenti.

L'obiettivo di questo studio, il primo che ha valutato IDeg in bambini e adolescenti, è stato determinare le proprietà farmacocinetiche, la sicurezza e la tollerabilità di IDeg dopo una singola dose, in bambini e adolescenti comparati agli adulti, affetti da T1DM.

Sono stati considerati eleggibili per lo studio i soggetti che avevano ricevuto iniezioni multiple giornaliere d'insulina o infusione sottocutanea continua d'insulina (CSII) per il trattamento del T1DM per un periodo ≥ 12 mesi, con una necessità d'insulina totale giornaliera di 0,6-1,2 U/Kg/d e con un livello di emoglobina glicosilata (HbA1c) $\leq 10\%$ (86 mmol/mol) allo screening. Il limite di età per i gruppi in studio è stato 6-11 anni (bambini); 12-17 anni adolescenti e 18-65 anni (adulti), con range di indice di massa corporea (BMI) di 15-20; 18-28 e ≤ 30 Kg/m², rispettivamente. I partecipanti non avevano ricevuto nessun tipo d'insulina a lunga durata d'azione (IGlar o insulina detemir) per un periodo < 48 h prima della somministrazione e non avevano ricevuto alcuna insulina intermedia (insulina NPH, neutral protamine Hagedorn) per un periodo < 12 ore prima della somministrazione. I soggetti sono stati esclusi dallo studio se avevano presentato un episodio d'ipoglicemia severa entro 24 ore dalla somministrazione. Questo studio è uno studio a singolo centro, randomizzato, a dose singola, doppio cieco, a 2 periodi crossover condotto su bambini, adolescenti e adulti con T1DM. Successivamente, allo screening, ciascun soggetto è stato randomizzato a ricevere una dose singola di IDeg alla visita 1 e IGlar alla visita 3, o viceversa, con un periodo di wash-out di 7-21 giorni tra le somministrazioni. IDeg e IGlar sono state somministrate SC sulla superficie anteriore della coscia alla dose singola di 0,4 U/Kg. In corso di ciascuna visita, i soggetti sono stati tenuti sotto osservazione per 48h. I campioni di sangue per la farmacocinetica e per l'analisi della glicemia sono stati prelevati al tempo 0 (pre-dose) e ogni 48h, con un campione finale a 72h post-dose. Dei 45 soggetti screenati, 39 sono stati randomizzati e 38 (13 bambini, 13 adolescenti e 12 adulti) sono stati esposti al farmaco ed inclusi nell'analisi di sicurezza. Un bambino è stato escluso dopo la visita 2 per difficoltà nell'esecuzione del prelievo. I 37 soggetti rimasti (12 bambini, 13 adolescenti e 12 adulti) hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell'analisi farmacocinetica. Tutti i soggetti erano di razza caucasica, con uguale distribuzione tra maschi e femmine (50/50) in ciascun gruppo di età. L'età media era di 10,3 (1,1), 14,3 (1,6) e 25,6 (11,9) anni tra bambini, adolescenti e adulti, rispettivamente. I livelli sierici di IDeg erano ancora presenti in tutti i soggetti dopo 72h dalla somministrazione. L'esposizione totale ($AUC_{IDeg, 0-\infty, SD}$) di IDeg dopo somministrazione di una singola dose è stata più alta nei bambini [145891 pmol*h/L, coefficient of variation (CV:73%)] comparata agli adulti [98594 pmol*h/L (CV:21%)], e negli adolescenti [130713 pmol*h/L (CV:30%)] comparata agli adulti, tuttavia le differenze sono state statisticamente significative solo per gli adolescenti vs. gli adulti. La concentrazione sierica massima di IDeg ($C_{max, IDeg, SD}$) è stata più alta nei bambini [3350 pmol/L (CV:51%)] comparata agli adulti [2792 pmol/L (CV:17%)], e negli adolescenti [3422 pmol/L (CV:33%)] comparata agli adulti, tuttavia nessuna di queste differenze è stata statisticamente significativa. Le concentrazioni sieriche di IGlar sono scese al di sotto del limite più basso di quantificazione per la maggior parte dei soggetti dopo 36-48 h. Come con IDeg, l'esposizione totale di IGlar dopo la somministrazione di una singola dose ($AUC_{IGlar, 0-\infty, SD}$) è stata più alta nei bambini che negli adulti, anche se la differenza non è stata statisticamente

significativa. $AUC_{IGlar, 0-\infty, SD}$ è risultata comparabile tra adolescenti e adulti. Allo stesso modo $C_{max,IGlar,SD}$ è stata simile tra bambini e adulti e tra adolescenti e adulti. È stato utilizzato un modello di farmacocinetica di popolazione per predire lo steady state medio del profilo farmacocinetico di IDeg per una somministrazione giornaliera con 0,4 U/Kg SC. I profili farmacocinetici di IDeg per i bambini e gli adolescenti sono risultati simili ai profili degli adulti con una distribuzione uniforme di esposizione nelle 24 h. L'esposizione totale e la concentrazione massima di IDeg allo steady state sono state più alte nei bambini e negli adolescenti comparate agli adulti, con una differenza che è risultata statisticamente significativa solo per i bambini. In totale, sono stati segnalati 10 eventi avversi (AEs) tra i 7 soggetti in seguito al trattamento con IDeg (3 bambini, 3 adolescenti e 1 adulto), e di questi AEs, 5 (2 casi di mal di testa, 1 caso di dolore addominale, 1 caso di nausea e un caso di dolore orofaringeo moderato) in 3 pazienti sono stati considerati correlati in maniera possibile al trattamento con IDeg. Tutti gli AE, tranne uno, sono stati considerati di gravità lieve o moderata. È stato riportato un singolo evento avverso severo (SAE) nel quale un'adolescente di sesso femminile ha presentato 21 episodi confermati di ipoglicemia grave durante lo studio (7 episodi in trattamento con IDeg e 14 con IGLar). Il sistema elettronico di microinfusione del soggetto in questione ha mostrato la presenza di boli addizionali che non erano stati registrati dagli investigatori; questo evento è stato quindi registrato come sospetta ipoglicemia factitia ricorrente e considerato non correlato ad IDeg. Un totale di 5 AEs sono stati riportati in 5 soggetti in trattamento con IGLar e tutti sono stati considerati di gravità lieve o moderata e 1 è stato considerato potesse avere una correlazione probabile o possibile con IGLar. Nessuna apparente differenza è stata osservata nelle caratteristiche degli AE per IDeg comparata a IGLar. Sono stati riportati 75 episodi di ipoglicemia confermata che ha necessitato di un intervento per IDeg in 21 soggetti (68 episodi ipoglicemici in 20 soggetti se si esclude il soggetto con SAE da ricorrente ipoglicemia factitia). Nessuna differenza è stata osservata nel numero di episodi ipoglicemici che hanno necessitato di un trattamento tra i diversi gruppi di età e non è stato riportato nessun episodio d'ipoglicemia severa. Questi dati sono stati comparati con 101 episodi ipoglicemici confermati riportati per IGLar in 21 soggetti (87 episodi ipoglicemici in 20 soggetti se si esclude il soggetto con SAE da ricorrente ipoglicemia factitia) anche questi distribuiti ugualmente tra i gruppi di età, e senza nessun episodio di ipoglicemia severa riportato. Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri di laboratorio, nei segni vitali o all'esame obiettivo per ciascun trattamento. Un attento aggiustamento del dosaggio d'insulina deve sempre essere considerato sulla base delle esigenze individuali, in particolare nei bambini, e i presenti risultati suggeriscono che i benefici associati con le proprietà farmacocinetiche di una durata d'azione ultra-lunga di IDeg potrebbero anche riguardare bambini ed adolescenti con T1DM. Più specificatamente, la durata d'azione ultra-lunga di IDeg potrebbe essere rilevante nel trattamento di pazienti pediatrici, per questo, studi su questa popolazione che permetterebbero di indagare i potenziali benefici clinici di IDeg sono ampiamente giustificati.

In conclusione, il profilo farmacocinetico a durata d'azione ultra-lunga di IDeg osservato negli adulti, è mantenuto nei bambini e negli adolescenti con T1DM1.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Novo Nordisk A/S.

Parole chiave: Insulina degludec, bambini e adolescenti con T1DM, profilo farmacocinetico.

Riferimenti bibliografici: Biester T et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014 Feb;15(1):27-33. doi: 10.1111/pedi.12116.

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 responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)

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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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.
