



## Newsletter numero 146 dell' 01.06.2014

**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

- Effetto della supplementazione con tè verde sulla pressione sanguigna in adulti sovrappeso e obesi: un protocollo per una revisione sistematica
- Efficacia della ketamina per via endovenosa nel trattamento del disturbo post-traumatico cronico da stress: un trial clinico randomizzato
- Terapia incretinica e rischio di pancreatite acuta in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: risultati di uno studio di coorte
- Bevacizumab in combinazione con la chemioterapia per il trattamento del carcinoma ovarico recidivante e resistente al platino: lo studio randomizzato in aperto di fase III AURELIA
- Effetto della simvastatina ad alte dosi sull'atrofia cerebrale e sulla disabilità nella sclerosi multipla secondariamente progressiva (MS-STAT): trial clinico di fase 2, randomizzato, controllato con placebo
- Confronto di efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali con il warfarin in pazienti con fibrillazione atriale: meta-analisi di studi randomizzati
- Predittori di mortalità in pazienti anziani non istituzionalizzati con demenza e disturbi psicotici e comportamentali trattati con antipsicotici atipici: uno studio di coorte prospettico in Italia

### **- Dispositivi medici in evidenza -**

- Efficacia di fili da sutura rivestiti con triclosan, PDS plus, rispetto a quelli non rivestiti, PDS II, per la prevenzione di infezione del sito chirurgico dopo chiusura della parete addominale: lo studio clinico controllato randomizzato (PROUD)
- Confronto di efficacia e sicurezza tra le maschere laringee Ambu® AuraOnce™ durante anestesia generale nei pazienti adulti: una revisione sistematica e metanalisi
- Approvazione e *trial postmarketing* sui dispositivi pediatrici

**Effetto della supplementazione con tè verde sulla pressione sanguigna in adulti sovrappeso e obesi: un protocollo per una revisione sistematica***A cura della Dott.ssa Francesca Groppa*

L'obesità è uno dei più importanti fattori di rischio per l'ipertensione e aumenta morbilità e mortalità cardiovascolare ad essa associate. Il tè è una delle bevande più comunemente consumate, sebbene in quantità diverse a seconda dei Paesi. Il tè verde (green tea, GT) è ricco di polifenoli antiossidanti quali catechine e flavonoidi, e il suo estratto (GTE) ha dimostrato di avere effetti vasodilatatori; l'effetto fisiologico del GT sui fattori di rischio cardiovascolare, inclusa la pressione sanguigna, sembra quindi promettente. Sebbene evidenze dagli studi osservazionali indichino una relazione inversa significativa tra introito di GT e patologie cardiovascolari, inclusi ictus, infarto miocardico acuto e coronaropatie, revisioni sistematiche o meta-analisi di studi randomizzati controllati (RCT) riguardanti l'effetto del GT sulla pressione sanguigna sono inconcludenti. Tuttavia nessuna revisione ha indagato l'effetto nella popolazione sovrappeso e obesa.

Lo scopo dello studio è condurre una revisione sistematica degli RCT per chiarire l'efficacia della supplementazione con tè verde o estratto di tè verde nel prevenire o trattare l'ipertensione in adulti sovrappeso e obesi.

L'articolo descrive il protocollo secondo il quale verrà condotta la revisione sistematica e meta-analisi. Per la ricerca bibliografica verranno analizzati il Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, ClinicalTrials.gov e, per gli studi non pubblicati, gli abstract o i siti web dei tre principali congressi in programma: International Society of Hypertension, Nutrition & Health Conference, e World Congress of Nutrition and Health.

Verranno inclusi tutti gli RCT, sia a gruppi paralleli che cross-over, analizzando di questi ultimi solo i dati della parte di studio a gruppi paralleli. Verranno considerati i trial in cui almeno un braccio prevedeva l'assunzione orale di GT o GTE come monointervento e che hanno utilizzato il placebo nel gruppo di controllo. Saranno analizzati soggetti di età  $\geq 18$  anni, con indice di massa corporea (BMI)  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>, accettando i cut-off utilizzati dagli autori dei vari studi per la definizione di sovrappeso e obesità o, nel caso non fosse possibile, quelli stabiliti dalla WHO (sovrappeso:  $25 < \text{BMI} < 29.9$  Kg/m<sup>2</sup>; obesità:  $\text{BMI} \geq 30$ ).

Saranno esclusi gli studi in cui GT o GTE erano combinati con farmaci antipertensivi, altri supplementi dietetici, o interventi sullo stile di vita, tranne nel caso in cui siano stati utilizzati gli stessi co-interventi nel braccio placebo.

L'*outcome* primario è la variazione della pressione sanguigna post-intervento rispetto al basale. Gli *outcome* secondari sono: l'effetto sulla qualità di vita, gli eventi avversi associati con la supplementazione di GT, e il tasso di interruzione del trattamento.

Screening, selezione degli studi ed estrazione dei dati tramite una scheda appositamente sviluppata, saranno svolti da due revisori indipendenti, che per ogni studio raccoglieranno informazioni sulle caratteristiche dei partecipanti, i dettagli degli interventi, e gli *outcome*.

Il rischio di bias sarà valutato mediante il Cochrane Collaboration "Risk of bias" assessment tool, che considera la generazione della lista di randomizzazione, l'occultamento dell'allocatione, il cieco, i dati incompleti sugli outcome, la perdita al follow-up, la presentazione selettiva degli outcome e altri aspetti.

Per sintetizzare i dati, verrà eseguita una meta-analisi ad effetti casuali, combinando le differenze medie della variazione della pressione sanguigna nel post-intervento rispetto al basale, tra gruppi attivi e placebo. In caso di efficacia della supplementazione, sarà fatta un'analisi dose-risposta. Per i dati mancanti o poco chiari, verranno contattati gli autori degli studi.

Una valutazione dell'eterogeneità clinica servirà a determinare se gli studi sono sufficientemente simili in termini di popolazione, interventi ed *outcome* da permettere una meta-analisi. In caso di risposta affermativa, sarà valutata l'eterogeneità statistica usando l' $I^2$ , considerando un valore  $I^2 > 50\%$  o  $p < 0.1$  come indice di eterogeneità significativa; in caso di eterogeneità, le cause saranno indagate con analisi di sensibilità e per sottogruppi.

Le analisi di sottogruppi saranno condotte in accordo alle seguenti caratteristiche: dosi di GT (cut-off 5 tazze/die, 1 tazza=237 mL) o GTE (cut-off 450 mg di catechine o 250 mg di epigallocatechina gallato); durata degli studi ( $\geq 3$  mesi vs  $< 3$  mesi); regione geografica;

pazienti sovrappeso vs obesi, pazienti con/senza cambiamenti del peso corporeo dopo l'intervento. Saranno effettuate analisi di sensibilità escludendo gli studi con elevato rischio di bias, applicando un modello a effetti fissi, combinando le differenze medie della pressione sanguigna post-intervento tra gruppi attivi e placebo, ed escludendo gli studi con co-interventi. Verrà costruito un funnel plot\* per indagare i potenziali bias di pubblicazione per l'outcome primario. Infine verrà valutata la qualità delle evidenze per ogni outcome con un software apposito (GRADEprofiler V.3.6).

Questa sarà la prima revisione sistematica e meta-analisi a esplorare l'effetto di GT o GTE sulla pressione sanguigna in pazienti obesi e sovrappeso. Se, come si aspettano gli autori, verranno fornite evidenze di un effetto benefico, la supplementazione potrebbe diventare un intervento semplice e accettabile, con elevata compliance e rari effetti avversi.

**Parole chiave:** tè verde, pressione sanguigna, meta-analisi.

**Riferimento bibliografico:** Li G, Zhang Y, Mbuagbaw L, et al. Effect of green tea supplementation on blood pressure among overweight and obese adults: a protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e004971. doi:10.1136/bmjopen-2014-004971.

#### Note

\* *funnel plot (grafico a imbuto) si basa sul fatto che le misure dell'effetto dovrebbero essere distribuite casualmente attorno all'effetto medio, con meno variazioni negli studi più numerosi che in quelli di piccole dimensioni. Il metodo consiste nel disegnare un grafico che riporti sull'asse delle ascisse la stima che quantifica l'effetto (es. odds ratio) e sulle ordinate la dimensione del campione in esame. Nell'ipotesi di assenza di bias di pubblicazione, il grafico ottenuto presenta una riconoscibile forma ad imbuto rovesciato.*

### Efficacia della ketamina per via endovenosa nel trattamento del disturbo post-traumatico cronico da stress: un trial clinico randomizzato

A cura del Dott. Andrea Tarozzi

Il disturbo post-traumatico cronico da stress (PTSD) è una malattia cronica e invalidante che può insorgere dopo un grave evento traumatico, caratterizzato dal rivivere in maniera persistente l'esperienza, da sintomi di appiattimento delle emozioni, di evasione e d'ipervigilanza. Attualmente poche terapie farmacologiche sono efficaci nel controllo dei sintomi di PTSD. In particolare, molti soggetti con PTSD non rispondono alla terapia o evidenziano sintomi residui persistenti sia con gli inibitori selettivi per il reuptake della serotonina sia con gli inibitori per il reuptake della serotonina e dell'adrenalina. Ci sono evidenze che supportano un ruolo del glutammato, un neurotrasmettitore eccitatorio, nella risposta allo stress, nella formazione della memoria di traumi, e più in generale nella fisiopatologia di PTSD, e suggeriscono nuovi potenziali interventi farmacologici per questa malattia. Recentemente, la somministrazione per via endovenosa di una dose subanestetica di ketamina (0,5 mg/kg), un antagonista del glutammato per il recettore N-metil-D-aspartato, è risultata efficace nella terapia di intervento in soggetti con depressione resistente alla terapia tradizionale. Tuttavia, gli studi che supportano questa evidenza sono ancora pochi e contraddittori.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola dose subanestetica di ketamina per via endovenosa nella terapia di PTSD e dei sintomi di depressione in soggetti con PTSD cronico.

Il disegno sperimentale ha previsto un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, cross-over, monocentrico, per confrontare l'efficacia della ketamina verso la benzodiazepina midazolam, un placebo-controllo attivo. Per lo studio sono stati arruolati 41 soggetti con PTSD cronico, dalla Scuola di Medicina di *Icahn del Mont Sinai di New York*, nel periodo compreso tra maggio 2009 e dicembre 2012. I soggetti arruolati avevano un'età compresa tra i 18 e 55 anni e una diagnosi di PTSD determinata con un'intervista clinica strutturata dell'asse I del *Diagnostic and*

*Statistical Manual for Mental Disorders IV* e un punteggio di almeno 50 secondo la *Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS)*. I criteri di esclusione includevano una storia di disturbo psicotico o bipolare, condizioni di bulimia o anoressia nervosa, abuso di alcool o di dipendenza nei 3 mesi precedenti, gravi malattie o apnea del sonno, ideazione suicida o omicida, o uso corrente di farmaci psicotropi. In generale, i soggetti non hanno assunto farmaci psicotropi nelle due settimane precedenti la randomizzazione e assegnazione dell'ordine d'infusioni con ketamina (0,5 mg/kg) e poi con midazolam (0,045 mg/kg), o viceversa. I soggetti sono stati, inoltre, istruiti a non assumere farmaci psicotropi, alcool o sostanze d'abuso per tutta la durata dello studio.

Durante lo svolgimento del trial clinico, dei 41 soggetti arruolati 29 hanno registrato un punteggio uguale o superiore a 50 di CAPS dopo due settimane dall'infusione e ricevevano, quindi, il secondo farmaco in studio. Al contrario, 6 soggetti hanno evidenziato una riduzione sostenuta dei sintomi di PTSD con un punteggio di CAPS inferiore a 50 dopo due settimane dall'infusione, evitando la seconda infusione di farmaco e uscendo dallo studio. Gli altri soggetti si discostavano dal disegno del trial clinico per tempi e trattamento farmacologico.

L'*outcome* primario, in termini di severità dei sintomi di PTSD, è stato studiato 24 ore dopo l'infusione, impiegando *Impact of Event Scale-Revised (IES-R)*. Questo *outcome* è stato determinato anche 48, 72 ore e 7 giorni dopo l'infusione. Misure di *outcomes* secondari comprendevano diversi test psicodiagnostici come *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*, *Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report (QIDS-SR)*, *Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)* e *Improvement (GCI-I) scales* eseguiti 24, 48, 72 ore e 7 giorni dopo l'infusione.

Dall'analisi dell'*outcome* primario, il punteggio totale di IES-R dopo 24 ore dall'infusione con ketamina migliorava significativamente rispetto al midazolam (differenza di media, 12,7 [95% CI, 2,5-22,8];  $P = 0,02$ ). Questa variazione di IES-R non era influenzata sia dalla diagnosi di depressione maggiore sia dall'*outcome* secondario MADRS determinati prima dell'infusione dei farmaci in studio. L'infusione di ketamina conserva gli stessi effetti dopo 24 ore sui sintomi specifici di PTSD come intrusione del pensiero, volontà di evitare, ipervigilanza.

Dall'analisi degli *outcomes* secondari, il punteggio di CGI-S e GCI-I migliorava significativamente dopo 24 ore sia dal crossover (differenza di media, rispettivamente, di 1 e 1,2;  $P = 0,03$  e  $P = 0,003$ ) che dalla prima infusione (differenza di media, rispettivamente, di 0,9 e 0,8;  $P = 0,003$  e  $P = 0,005$ ) di ketamina. Al contrario, l'infusione di ketamina non migliorava il punteggio di QIDS e MADRS relativo al crossover dopo 24 ore, e di CAPS dopo 7 giorni. Dall'analisi di comorbidità di sintomi di depressione è emerso un effetto significativo del trattamento attribuito ( $\beta = 6,5$ ;  $P = 0,0496$ ), del punteggio basale di IES-R ( $\beta = 0,2$ ;  $P = 0,04$ ) e del punteggio MADRS ( $\beta = 0,9$ ;  $P = 0,0004$ ) dopo 24 ore dall'infusione di ketamina sul punteggio di IES-R dopo 24 ore dall'infusione di ketamina.

Per valutare la durata dell'effetto del farmaco è stata effettuata un'analisi generalizzata del punteggio riferito ai diversi *outcomes* in funzione sia del trattamento sia del tempo successivo al trattamento. I risultati hanno dimostrato un effetto significativo del trattamento sul punteggio di IES-R (stima dei minimi quadrati, -8,32 [ $P = 0,046$ ]) e QIDS-SR (-2,73 [ $P = 0,050$ ]), nonché un effetto significativo del tempo sul punteggio di IES-R, MADRS, e QIDS-SR. Non sono state evidenziate interazioni significative tra il trattamento e il tempo.

Durante l'esecuzione dello studio sono stati registrati eventi avversi come sintomi dissociativi di breve durata con un massimo di intensità dopo 40 minuti dal trattamento con la ketamina, i quali erano risolti dopo 120 minuti dall'inizio della infusione. In parallelo, non sono stati osservati sintomi maniacali e psicotici. I principali effetti indesiderati emersi nelle prime 24 ore dall'infusione di ketamina (*versus* midazolam) sono visione offuscata (36% vs 19%), secchezza delle fauci (21% vs 16%), irrequietezza (23% vs 10%), affaticamento (21% vs 23%), nausea e vomito (21% vs 3%), scarso coordinamento (15% vs 3%) e cefalea (13% vs 13%).

Nel suo insieme il trial clinico mostra che una dose singola di ketamina per endovenosa riduce i sintomi moderati e severi di PTSD, nonché i sintomi depressivi presenti in soggetti con PTSD cronico, in assenza di sintomi dissociativi persistenti.

Lo studio mostra una rilevante criticità come l'elevato numero di soggetti che non hanno ricevuto la seconda infusione di farmaco e sono usciti dal trial clinico. Sono necessari, quindi,

altri studi per confermare sia l'efficacia sia la sicurezza della ketamina somministrata per via endovenosa su un campione più ampio di soggetti con PTSD cronico.

**Conflitti d'interesse:** il coautore dott. Dennis S. Charney e la Scuola di Medicina di Icahn del Mont Sinai di New York dichiarano di essere titolari di un brevetto approvato dalla US Food and Drug Administration per l'utilizzo di ketamina per il trattamento dei sintomi di PTSD.

**Parole chiave:** disturbo post-traumatico da stress, ketamina, trial clinico randomizzato in doppio cieco.

**Riferimenti bibliografici:** Feder et al. Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2014 Apr 16. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.62. [Epub ahead of print].

### Terapia incretinica e rischio di pancreatite acuta in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: risultati di uno studio di coorte

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

I farmaci che agiscono sul sistema incretinico, quali gli analoghi del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) (detti anche incretine) e gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (detti anche gliptine), sono una nuova classe di farmaci antidiabetici in grado di stimolare la secrezione di insulina ed inibire quella di glucagone. Gli analoghi del GLP-1 legano direttamente il recettore del GLP-1, mentre gli inibitori della DPP-4 impediscono la degradazione del GLP-1 endogeno. Questa classe di farmaci ha dimostrato un effetto modesto sulle concentrazioni di emoglobina glicata (HbA1c) con effetti favorevoli sul peso e riduzione del rischio di ipoglicemia. Vi è, tuttavia, una certa preoccupazione in termini di sicurezza relativamente ai loro possibili effetti sul pancreas. Infatti, l'analisi di diverse banche dati basate sugli eventi avversi a farmaci ha associato la terapia incretinica al rischio di pancreatite acuta, con conseguente emanazione di comunicati di sicurezza da parte delle agenzie regolatorie e l'aggiunta nella scheda tecnica dei suddetti farmaci di questo potenziale rischio. Ad oggi, diversi studi osservazionali hanno valutato tale tossicità mostrando risultati contrastanti. Pertanto, le agenzie regolatorie, come l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e la *Food and Drug Administration* (FDA), hanno richiesto studi aggiuntivi per una migliore valutazione di tale rischio.

Pertanto, tenuto conto del crescente aumento dei pazienti in terapia con farmaci incretinici, è stato condotto uno studio di coorte in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, al fine di valutare il rischio di pancreatite acuta in seguito al trattamento con analoghi del GLP-1 e inibitori della DPP-4 vs sulfaniluree, come seconda linea di trattamento.

Lo studio di coorte è stato condotto utilizzando l'*UK Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) e l'*hospital episodes statistics* (HES) *database*. Il CPRD contiene informazioni mediche su più di 13 milioni di pazienti per 680 medici di medicina generale, da cui sono stati ricavati dati su caratteristiche demografiche, diagnosi e prescrizioni di farmaci. Le informazioni presenti nel *database* HES hanno riguardato, invece, dati sulle ammissioni ospedaliere, diagnosi di dimissione e procedure mediche. Dal CPRD è stata identificata una prima coorte di pazienti, con almeno 18 anni di età, trattati dal 01 gennaio 1988 al 31 marzo 2013 con farmaci ipoglicemizzanti non-insulinici (metformina, sulfaniluree, regolatori del glucosio prandiale, tiazolidinedioni, acarbosio, inibitori della DPP-4 e analoghi del GLP-1), con valori di glicemia superiori agli *standard* per almeno 6 mesi antecedenti alla prima prescrizione del farmaco ipoglicemizzante non-insulinico. Da questa coorte sono state ricavate altre due coorti: una di pazienti assuntori di farmaci incretinici in monoterapia o in associazione (analoghi del GLP-1: exenatide e leraglutide; inibitori della DPP-4: sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin e linagliptin); l'altra di pazienti assuntori di sulfaniluree in monoterapia o in associazione. Per entrambe le coorti è stato stabilito che la prima prescrizione partisse dall'anno 2007, anno in cui nel Regno Unito è stato autorizzato il primo inibitore della DPP-4. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con cancro al pancreas, ferita del pancreas, difetti congeniti del pancreas, quali fibrosi cistica, lupus, sindrome dell'ovario policistico e sottoposti a pancreatectomia e a chirurgia bariatrica

(*bypass*). I pazienti inclusi sono stati seguiti fino alla diagnosi di pancreatite acuta, morte da altre cause, fine della registrazione del paziente da parte del medico di medicina generale o fino al 31 marzo 2013, data di fine studio. È stato, inoltre, definito il concetto di "esposizione continua al trattamento" come coincidenza della fine della prima prescrizione con l'inizio della prescrizione successiva. Nel caso in cui non si verificava tale sovrapposizione è stato consentito un intervallo di 30 giorni tra due prescrizione successive. La fine del trattamento è stata definita come assenza, nel periodo successivo ai 30 giorni, di una nuova prescrizione o come sostituzione del farmaco con insulina. Sono state utilizzate analisi descrittive per riassumere le caratteristiche dei pazienti (utilizzatori di sulfaniluree e di farmaci incretinici). Per le analisi di trattamento, è stato misurato il tempo-persona all'atto dell'insorgenza dell'evento o alla fine della terapia. Inoltre, è stato calcolato il tasso di incidenza dividendo, per ogni coorte, il numero di pazienti con pancreatite acuta per il tempo-persona, utilizzando un intervallo di confidenza (IC) basato sulla distribuzione di *Poisson*. Al fine di confrontare l'incidenza cumulativa di pancreatite acuta è stata costruita la curva di *Kaplan-Meier* per entrambe le coorti in studio. Il modello proporzionale di *Cox* è stato utilizzato per calcolare gli *Hazard Ratios* (HR con IC al 95%) dell'associazione pancreatite acuta uso di incretine/gliptine o sulfaniluree. Sono state condotte anche due analisi secondarie: nella prima è stato valutato il rischio di pancreatite in funzione delle variazioni nella durata d'uso, considerando tre intervalli temporali (0-1 anno, 1-2 anni, >2 anni); nella seconda è stato valutato il rischio in base al genere. Tutti i modelli di analisi sono stati corretti mediante il *tenths of high dimensional propensity score* (hdPS), che tiene conto di diverse covariate e fattori di confondimento. Inoltre, sono state condotte 4 analisi di sensibilità: la prima è stata ripetere le analisi utilizzando la definizione di esposizione "*intention to treat*"; la seconda è stata ripetere l'analisi primaria appaiando ogni paziente assunto di incretine/gliptine con 2 o più pazienti che assumevano sulfaniluree sulla base degli hdPS più vicini; la terza è stata condotta stratificando i pazienti che, in entrambe le coorti, presentavano anamnesi di uso di sulfaniluree. In conclusione, per giustificare la scelta della coorte di confronto (pazienti assuntori di sulfaniluree) sono state ripetute le analisi primarie comparando la coorte di assuntori di farmaci incretinici sia con gli assuntori di insulina che di metformina.

Sono stati identificati 153.983 utilizzatori di farmaci ipoglicemizzanti dal 2007, di cui 20.748 assumevano farmaci incretinici e 51.712 sulfaniluree. Nell'analisi primaria il tempo medio di trattamento è risultato di 1,4 anni, corrispondente ad un periodo totale di *follow-up* di 99.497 persone-anno. Sono stati identificati 146 casi di pancreatite acuta, con un tasso di incidenza complessivo di 1,47 per 1000 persone-anno. Da un'analisi delle caratteristiche dei pazienti di entrambi le coorti è emerso che gli utilizzatori di incretine/gliptine erano più giovani con più alte concentrazioni di HbA1c, una patologia trattata da più tempo e più propensi all'obesità e all'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti nell'anno precedente l'ingresso nella coorte. Il tempo medio di assunzione del trattamento è stato di 0,9 e 1,6 anni rispettivamente per gli assuntori di incretine/gliptine e di sulfaniluree. Inoltre, durante il periodo di *follow-up* è stato riscontrato che il 13,5% dei pazienti assumeva incretine/gliptine e il 28,7% sulfaniluree entrambi in monoterapia, mentre il 75,6% e il 67,3% entrambi in associazione alla metformina. Il tasso di incidenza di pancreatite acuta è risultato simile per le due coorti in studio: per gli assuntori di incretine/gliptine è stato di 1,45 (IC 95%, 0,99-2,11), mentre per gli assuntori di sulfaniluree di 1,47 (IC 95%, 1,23-1,76). Le curve di *Kaplan-Meier* delle due coorti in studio non hanno mostrato differenze statisticamente significative (*log rank* P=0,36). Inoltre, applicando il modello corretto di hdPS, non è emerso alcun aumento del rischio di pancreatite acuta associato agli assuntori di farmaci incretinici (HR 1,00, IC 95% 0,59-1,70). Nelle analisi secondarie non è emersa nessuna variazione del rischio di pancreatite acuta in funzione della durata del trattamento con incretine/gliptine, mentre stratificando per genere è stato evidenziato un HR più alto per gli uomini ma non statisticamente significativo. Nelle analisi di sensibilità sono stati riscontrati risultati simili, tenendo conto sia del tempo di esposizione (*intention to treat*) che degli *score* hdPS. Inoltre, non sono emerse associazioni significative sul rischio di pancreatite acuta nei pazienti che presentavano prima dell'ingresso nello studio un pregresso trattamento con sulfaniluree, sebbene l'HR sia risultato maggiore tra i pazienti con tale anamnesi. Infine, il confronto tra gli assuntori di incretine/gliptine e quelli di insulina non ha evidenziato alcuna correlazione significativa con il rischio di pancreatite acuta (HR di 0,79, IC 95% 0,19-3,35), mentre nel confronto con gli assuntori di metformina è emerso un HR più alto, ma comunque non statisticamente significativo (HR di 1,52, IC 95% 0,83-2,81).

I risultati dello studio di coorte descritto non supportano l'ipotesi di un aumento del rischio di pancreatite acuta con l'uso di farmaci che agiscono sul sistema incretinico rispetto all'uso di sulfaniluree in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Tuttavia, data la rarità dell'evento, tale studio non preclude la possibilità di un modesto incremento del rischio di pancreatite acuta associato alla terapia incretinica.

Il segnale di allarme sul rischio di pancreatite acuta in relazione alla terapia incretinica è emerso dall'attività di farmacovigilanza. Tuttavia, le evidenze scientifiche sono ancora contrastanti al riguardo. Infatti, lo studio descritto è in linea con diversi studi osservazionali, studi clinici randomizzati e recenti meta-analisi di studi clinici randomizzati che non hanno, difatti, osservato alcun aumento statisticamente significativo del rischio di pancreatite acuta con l'uso di farmaci incretinici. Al contrario, altri studi evidenziano un'associazione positiva.

Un punto di forza dello studio in oggetto è stato l'utilizzo di un'ampia coorte di pazienti monitorata per 25 anni all'interno del CPRD, una banca dati rappresentativa dell'intera popolazione nel Regno Unito e che tiene conto di potenziali fattori di confondimento, che sono stati presi in considerazione nel modello hdPS. Inoltre, la selezione di pazienti trattati di recente con farmaci ipoglicemizzanti non-insulinici ha permesso di definire accuratamente la durata della patologia trattata prima dell'ingresso nella coorte. Un limite di questo studio è rappresentato dall'utilizzo della banca dati CPRD, poiché contenente le prescrizioni di farmaci da parte dei soli medici di medicina generale e non degli specialisti. Altri limiti dello studio hanno riguardato la mancata conoscenza della reale *compliance* dei pazienti al trattamento e la mancata validazione formale dei casi di pancreatite acuta registrati nel CPRD, il che giustifica l'utilizzo anche del database HES. Probabilmente la rarità della pancreatite acuta ha, peraltro, limitato alcune analisi secondarie, anche se lo studio ha presentato una potenza del 98% al fine di calcolare un HR di 2,0. Inoltre, un potenziale fattore di confondimento per il rischio di pancreatite acuta è stato l'ipertrigliceridemia. Pur non essendo stato possibile ottenere per tutti i pazienti in studio i dati relativi ai test di laboratorio, nelle correzioni dei risultati secondo il modello hdPS è stato incluso il possibile trattamento dei pazienti con i fibrati. Infine, dato il numero limitato di casi di pancreatite acuta non è stato possibile valutare gli effetti del dosaggio dei farmaci incretinici sull'insorgenza dell'evento stesso.

Secondo gli autori, sono, pertanto, necessari ulteriori studi da condurre su un'ampia popolazione di pazienti con diabete di tipo 2 e con un'opportuna metodologia, al fine di confermare o confutare i risultati ad oggi ottenuti.

**Riferimento bibliografico:** Faillie JL et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ*. Published on 2014 Apr 24;348:g2780.

**Parole chiave:** farmaci incretino-mimetici, sulfaniluree, diabete, ipoglicemizzanti, pancreatite acuta, studio di coorte.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal *Canadian Institute of Health Research* e il *Canada foundation for Innovation*.

### **Bevacizumab in combinazione con la chemioterapia per il trattamento del carcinoma ovarico recidivante e resistente al platino: lo studio randomizzato in aperto di fase III AURELIA**

A cura del Dott. Antonello di Paolo

Nelle pazienti con carcinoma ovarico, l'intervallo di sopravvivenza libero da recidiva dopo trattamento con farmaci derivati del platino (es. carboplatino) rappresenta un indice predittivo del successo della chemioterapia (CT). Quando tale intervallo è inferiore a 6 mesi il tumore è considerato resistente alla CT, e questo si manifesta nel 25% dei casi alla prima recidiva per poi caratterizzare tutte le neoplasie recidivanti. Doxorubicina liposomiale pegilata (pegylated liposomal doxorubicin, PLD), paclitaxel e topotecano sono i farmaci più attivi contro il carcinoma ovarico resistente al platino, sebbene numerosi studi clinici abbiano dimostrato che

la polichemioterapia aumenta le tossicità ma non l'efficacia. Poiché la mediana di sopravvivenza globale (OS) è circa 12 mesi, nuove strategie terapeutiche sono necessarie, come ad esempio la combinazione di agenti chemioterapici e farmaci biotecnologici. Tra questi ultimi, bevacizumab (BEV) è un anticorpo monoclonale diretto contro l'isoforma A del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF-A) ed è attivo nei confronti dei carcinomi ovarici resistenti al platino, sia in monoterapia che in combinazione.

L'obiettivo dello studio AURELIA (Avastin Use in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer) è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione BEV-CT nonché la qualità della vita in pazienti affette da carcinomi ovarici resistenti al platino.

Lo studio AURELIA (codice clinicaltrial.gov NCT00976911) è uno studio sponsorizzato da Hoffmann-La Roche, randomizzato, non controllato, in aperto di fase III, multicentrico, internazionale, al quale ha partecipato l'IRCCS di Aviano. Lo studio è iniziato ad ottobre 2009 ed è terminato a maggio 2012. L'obiettivo primario era la valutazione operata dagli investigatori della sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo i criteri RECIST, definita come il tempo trascorso dalla randomizzazione a 1) la prima evidenza radiologica di progressione o 2) il decesso. Gli obiettivi secondari erano la risposta globale (ORR) secondo i criteri RECIST e/o quelli del GCI (Gynecologic Cancer Intergroup) per l'antigene tumorale CA-125, OS, sicurezza, tollerabilità e qualità di vita. L'arruolamento includeva le pazienti affette da una neoplasia epiteliale ovarica, delle tube o primaria del peritoneo confermata istologicamente, e progredita entro 6 mesi dal completamento di 4 o più cicli di CT comprendente un farmaco derivato del platino. Altri criteri di inclusione erano l'età ( $\geq 18$  anni), lo stato di salute (ECOG PS  $\leq 2$ ) e adeguata funzionalità epatica, renale ed emopoietica. Tra i criteri di esclusione erano elencati una precedente CT (due o più regimi), una malattia refrattaria (ovvero progredita in corso di CT con farmaci contenenti platino), anamnesi positiva per ostruzione (e subocclusione) intestinale, nonché altre patologie gastroenteriche (fistole addominali, perforazioni, ascessi addominali, coinvolgimento rettale o del sigma all'esame pelvico, interessamento intestinale alla TAC, o sintomi di ostruzione intestinale). Ulteriori motivi di esclusione erano rappresentati da interventi chirurgici o radioterapici eseguiti nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento, o farmaci sperimentali nei precedenti 30 giorni, previsione di interventi chirurgici durante il trattamento, coinvolgimento (sintomatologico e non) del sistema nervoso centrale, anamnesi patologica prossima o remota positiva per disturbi cardiovascolari, inclusi alterazioni dell'emostasi (trombosi, emorragie), lenta guarigione delle ferite, ulcere e fratture ossee. Lo studio è stato autorizzato dai competenti comitati etici e condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e le linee guida di buona pratica clinica. Le pazienti erano indirizzate a ricevere uno dei seguenti farmaci su base individuale: paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> i.v. al giorno 1 ogni 28 giorni [q28]), PLD (40 mg/m<sup>2</sup> i.v. al giorno 1 q28) o topotecano (4 mg/m<sup>2</sup> ai giorni 1, 8 e 15 q28 oppure 1.25 mg/m<sup>2</sup> ai giorni 1-5 q21). Quindi, esse erano randomizzate a ricevere CT da sola o in associazione a BEV (BEV-CT), e successivamente stratificate in base 1) al farmaco (paclitaxel vs. PLD, vs. topotecano), 2) precedente terapia antiangiogenica e 3) al tempo trascorso (<3 mesi vs. 3-6 mesi) dall'ultima CT contenente platino alla successiva progressione. I regimi CT e BEV-CT erano continuati sino a progressione, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso a partecipare. In caso di tossicità, le pazienti nel braccio BEV-CT potevano proseguire in monoterapia con il farmaco non coinvolto nella reazione avversa. Alla progressione, nel braccio di sola CT era consentito il trattamento con BEV 15 mg/kg al giorno 1 q21, mentre in quello BEV-CT era applicata la miglior terapia consentita escludendo BEV. Quest'ultimo era sospeso per qualsiasi evento di perforazione intestinale. I dati di sicurezza erano analizzati da un comitato indipendente (Independent Data Monitoring Committee, IMDC) ed il reclutamento sarebbe stato considerato completato al raggiungimento di 120 pazienti per ogni singolo farmaco della CT (da solo o in associazione a BEV). La valutazione della risposta della neoplasia era effettuata all'arruolamento e poi ogni 8-9 settimane impiegando sempre la stessa tecnica. Il periodo di follow up per la sopravvivenza era di almeno 12 mesi, mentre la sicurezza era valutata prima di ogni ciclo e comunque entro 30 giorni dal termine del trattamento secondo i criteri NCI-CTCAE (vers. 3.0). Infine, sulla base di considerazioni statistiche e di una raccomandazione dell'IMDC, la numerosità campionaria era stata decisa di almeno 360 pazienti. Le analisi di PFS per ciascun farmaco sono state condotte mediante confronto dei due gruppi (con e senza BEV) applicando un log-

rank test, mentre la valutazione dell'OS è stata effettuata dopo che si sono verificati decessi nel 70% delle pazienti. Le analisi di efficacia e di sicurezza sono state condotte sull'intera popolazione randomizzata (intention-to-treat) e su coloro che avevano ricevuto almeno una dose dei farmaci, rispettivamente. Nessuna analisi ad interim di efficacia era stata pianificata.

Al termine dello studio erano state arruolate 361 pazienti, con una quasi eguale distribuzione tra i tre farmaci della CT ed una durata mediana di follow-up di 13,9 mesi. I risultati dimostrano che l'obiettivo principale è stato raggiunto, poiché il braccio BEV-CT mostra una PFS significativamente più lunga (6,7 mesi, hazard ratio 0,48, intervalli di confidenza al 95%, 0,38-0,60) rispetto al braccio CT (3,4 mesi), e questa differenza è consistente nei tre sottogruppi. L'aggiunta di BEV a CT ha portato ad un significativo miglioramento della ORR rispetto alla sola CT (30,9% vs. 12,6%, rispettivamente), a prescindere dal criterio di valutazione usato (criteri RECIST e/o GCIG CA-125). L'OS non era significativamente differente tra i due gruppi. È interessante notare come la durata mediana del trattamento sia stata di 3 cicli nel braccio CT contro i 6 cicli del braccio BEV-CT, per il quale l'esposizione alla terapia è stata di più lunga durata, riflettendo quindi un maggior beneficio in termini di PFS. Nel braccio CT, 72 pazienti sono passate a BEV dopo progressione a CT. Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi sono stati meno frequenti nel braccio CT (40,3%) rispetto a quello BEV-CT (57%), che è stato caratterizzato da una maggiore incidenza di ipertensione e proteinuria (grado  $\geq 2$ ) e perforazione gastrointestinale (grado  $\geq 2$  in 4 pazienti). Al contrario, tossicità ematologica di grado  $\geq 3$  era stata registrata in entrambi i bracci, mentre sintomi legati alla neoplasia erano meno frequenti nel braccio BEV-CT. La neuropatia periferica sensitiva e la tossicità cutanea (hand-foot syndrome, HFS) erano più frequenti nel braccio BEV-CT dei sottogruppi paclitaxel e PLD ed erano verosimilmente dovute alla maggiore esposizione dei pazienti al trattamento. Durante la terapia, 5 pazienti per braccio (2,8%) sono decedute per varie cause, mentre delle 113 pazienti con ascite all'ingresso nello studio, 9 del braccio CT e solo una del braccio BEV-CT erano ricorse alla paracentesi.

Lo studio AURELIA dimostra che BEV, in combinazione a CT (e a prescindere dal farmaco in associazione), porta ad un vantaggio in termini di PFS nelle pazienti con carcinoma ovarico resistente al platino rispetto alla CT con singolo farmaco. Sebbene il PFS non mostri un vantaggio particolare nelle pazienti con ascite, la ridotta necessità di paracentesi suggerisce comunque un miglior controllo dell'ascite. I risultati concordano con quanto già pubblicato riguardo al miglior PFS dei regimi BEV-CT nella terapia di prima linea e nelle neoplasie recidivanti sensibili al platino, rafforzando il ruolo dell'anticorpo monoclonale nel trattamento del carcinoma ovarico. Ancora più interessante è confrontare l'efficacia di BEV-CT rispetto alle combinazioni di due farmaci ("doppiette") che oltretutto non hanno mostrato un'efficacia superiore ai regimi di monoterapia. Nonostante i risultati ottenuti, lo studio AURELIA soffre per alcuni aspetti, tra i quali la somministrazione di BEV nel braccio CT dopo progressione (con conseguente ridotta possibilità di identificare una differenza significativa in termini di OS), la mancanza di un braccio ricevente solo BEV (escludendo pertanto le tossicità da CT) ed uno CT in associazione a placebo. D'altra parte, la più bassa incidenza di perforazioni gastrointestinali dello studio AURELIA rispetto alle precedenti sperimentazioni cliniche è da attribuirsi alla stringente selezione delle pazienti, escludendo coloro già a rischio di tali eventi. Inoltre, l'ipertensione e proteinuria erano più frequenti nel braccio BEV-CT, ma non le altre tossicità (es., neuropatia periferica e HFS), a dimostrazione che la maggiore incidenza cumulative di queste fosse dovuta ad una più lunga PFS piuttosto che ad un'esacerbazione delle tossicità degli altri farmaci indotta da BEV.

In conclusione, i risultati dello studio AURELIA dimostrano l'efficacia in termini di PFS di una terapia di combinazione BEV-CT nel carcinoma ovarico resistente al platino. In base al significativo miglioramento della PFS gli schemi di BEV-CT devono essere considerati un trattamento standard di tale neoplasia.

**Parole chiave:** studio sponsorizzato randomizzato in aperto di fase III; bevacizumab; carcinoma ovarico resistente al platino.

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di essere consulenti, aver ricevuto compensi o essere dipendenti, in un caso, di aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico**

Pujade-Lauraine E. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2014;32(13):1302-1308.

**Esiti riferiti dai pazienti arruolati nello studio in aperto di fase III AURELIA valutante la terapia di combinazione con bevacizumab per il carcinoma ovarico resistente al platino**

Tra gli obiettivi secondari dello studio AURELIA era presente la valutazione dell'impatto di bevacizumab (BEV) sugli esiti clinici riferiti dai pazienti (patient-reported outcomes, PRO). L'ipotesi di lavoro era basata sull'assunzione che una maggiore percentuale di pazienti del braccio BEV-chemioterapia (BEV-CT) raggiungesse almeno un miglioramento assoluto del 15% nella sottoscala di riferimento QLQ-OV28 (Quality of Life Questionnaire-Ovarian Cancer Module 28, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) e nella scala FOSI (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer symptom index) alla 8°-9° settimana di trattamento. I pazienti per i quali erano mancanti i dati di valutazione erano considerati come non migliorati. I risultati hanno mostrato che erano disponibili i dati relativi all'89% delle pazienti arruolate e che nel braccio BEV-CT la percentuale di coloro che raggiungeva un miglioramento di almeno il 15% nelle due scale era significativamente superiore nel braccio BEV-CT (21,9% e 12,2%, rispettivamente per QLQ-OV28 e FOSI) rispetto al braccio di sola CT (9,3% e 3,1%, rispettivamente). Pertanto, la terapia di combinazione BEV-CT era superiore in termini di PRO rispetto alla sola CT.

**Parole chiave:** studio sponsorizzato randomizzato in aperto di fase III; bevacizumab; valutazione degli esiti.

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di essere consulenti, aver ricevuto compensi o essere dipendenti, in un caso, di aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico**

Stockler MR. et al. Patient-Reported Outcome Results From the Open-Label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2014;32(13):1309-1316

**Ruolo emergente di bevacizumab in combinazione con la chemioterapia per le pazienti con carcinoma ovarico resistente al platino**

È importante sottolineare che entrambi gli articoli riferiti allo studio AURELIA sono stati commentati in un editoriale a firma Liu e Cannistra, nel quale si riassume l'importanza dei risultati ottenuti, in accordo a quanto già pubblicato in letteratura, insieme ad alcune debolezze dello studio medesimo. In particolare, gli editorialisti indirizzano la loro attenzione ad alcune scelte operate nella pianificazione dello studio AURELIA e delle analisi effettuate. Infatti, la mancanza di una procedura in cieco e l'assenza di un braccio di trattamento CT in associazione a placebo può aver influenzato gli esiti riferiti dai pazienti insieme ad un bias nella stima di PFS. Inoltre, nel braccio sperimentale BEV-CT è assente la valutazione degli esiti da parte di alcuni pazienti all'8°-9° settimana, specialmente di coloro che hanno mostrato una progressione precoce della malattia. Questo ha generato una differenza statisticamente significativa di PRO tra i due bracci, differenza che diviene non significativa quando sono eliminati dall'analisi proprio le pazienti mancanti della valutazione. Un terzo punto di discussione si riferisce al fatto che lo studio AURELIA ha escluso dall'arruolamento le pazienti a maggior rischio di perforazione gastrointestinale e che dovrebbero essere quelle per le quali la necessità di controllare i sintomi della malattia è maggiore. Inoltre, se il regime terapeutico BEV-CT deve essere applicato alle pazienti con malattia sintomatica è importante che siano rispettati i criteri di eleggibilità dello studio AURELIA. Infine, le indicazioni all'uso di BEV differiscono per FDA ed EMA e secondo gli Autori dell'editoriale questa mancanza di consenso riflette l'incertezza riguardante gli endpoint appropriati per l'approvazione di un nuovo regime terapeutico nel carcinoma ovarico. Infatti, secondo gli Autori esistono ancora incertezze

relative all'identificazione del/dei sottogruppo/i di pazienti che potrebbero beneficiare in maggior misura della terapia antiangiogenica, in riferimento, tra le tante questioni ancora insolute, alla linea di trattamento, alla resistenza o meno ai derivati del platino, alla combinazione contemporanea o sequenziale di BEV con la CT.

**Parole chiave:** editoriale; studio sponsorizzato randomizzato in aperto di fase III; bevacizumab; studio AURELIA.

**Conflitto di interessi:** uno degli Autori dichiara di aver ricevuto fondi per la ricerca da aziende farmaceutiche.

#### Riferimento bibliografico

Liu JF e Cannistra SA. Emerging role for bevacizumab in combination with chemotherapy for patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2014;32(13):1287-1289.

### **Effetto della simvastatina ad alte dosi sull'atrofia cerebrale e sulla disabilità nella sclerosi multipla secondariamente progressiva (MS-STAT): trial clinico di fase 2, randomizzato, controllato con placebo**

*A cura del Dott. Luca Gallelli*

La sclerosi multipla secondariamente progressiva, per la quale ad oggi non esiste una terapia efficace, si sviluppa come evoluzione della forma recidivante-remittente, in più della metà dei pazienti. Studi clinici hanno documentato che la somministrazione di simvastatina ad alte dosi (80 mg) è in grado di ridurre l'attività delle lesioni nei pazienti con sclerosi multipla in fase iniziale; risultati contrastanti si sono avuti quando simvastatina ed atorvastatina sono state associate ad interferon beta in pazienti con forma recidivante-remittente.

In questo studio clinico di fase II, gli autori hanno valutato l'effetto di simvastatina ad alte dosi in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva.

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, a gruppi paralleli, è stato effettuato dal 28 Gennaio 2008 al 4 Novembre 2011 in 3 Centri di Neuroscienze a Londra e nel Sud-Est dell'Inghilterra.

I pazienti candidabili allo studio avevano una età compresa tra i 18 ed i 65 anni, un punteggio compreso tra 4 e 6.5 alla *Expanded Disability Severity Scale* (EDSS) e dovevano soddisfare i nuovi criteri diagnostici di McDonald, utilizzati per la diagnosi di sclerosi multipla. Inoltre, al momento della randomizzazione, la sclerosi multipla doveva essere nella fase di progressione secondaria. La progressione di malattia doveva essere stata la causa principale di incremento della disabilità nei 2 anni precedenti, documentato dall'incremento di almeno 1 punto sulla scala EDSS.

I pazienti erano ineleggibili se avevano una forma di malattia primariamente progressiva, se erano in fase di ricaduta clinica, se erano stati trattati con corticosteroidi nei 3 mesi precedenti, o con immunosoppressori (es. azatioprina, metotrexate, ciclosporina) o farmaci immunomodulanti (avonex, rebif, betaferon, glatiramer acetato) nei 6 mesi precedenti. La valutazione clinica dei pazienti arruolati è stata effettuata a 1, 6, 12 e 24 mesi, con un follow-up telefonico a 3 e 18 mesi.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 in due gruppi, di cui uno è stato trattato con simvastatina (80 mg) e l'altro con placebo (dopo aver ricevuto per 1 mese simvastatina a 40 mg) per 24 mesi.

L'endpoint primario è stato il tasso annualizzato di atrofia cerebrale, misurata come variazione relativa del volume cerebrale, utilizzando il *brain boundary shift integral* (BSI), basato sul calcolo della differenza volumetrica del cervello ottenuta analizzando le scansioni T1 in risonanza magnetica, effettuate in tre periodi: basale (arruolamento), 12 mesi e 25 mesi.

Il BSI è una metodica validata e semiautomatica, per la valutazione diretta delle variazioni volumetriche. La scansione finale era eseguita a 25 mesi, cioè 1 mese dopo l'ultima dose (fine dello studio), al fine di minimizzare eventuali artefatti volumetrici, come la pseudoatrofia (una riduzione temporanea del volume cerebrale dovuta ad un effetto anti-infiammatorio). Pertanto sia la misurazione iniziale (basale) sia quella a 25 mesi sono state effettuate in assenza di trattamento farmacologico.

Gli end-point secondari, valutati al momento dell'arruolamento (basale) e durante il follow up, sono stati:

- il numero di nuove lesioni cerebrali valutate mediante scansioni T2 in risonanza magnetica;
- la misurazione del grado di disabilità mediante l'EDSS<sup>a</sup>, la scala MS-functional Composite (MSFC)<sup>b</sup> e la Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29) versione 2<sup>c</sup>;
- la frequenza delle recidive;
- i livelli di colesterolo.

Infine è stata valutata l'espressione intracellulare di INF gamma, IL-4 e IL-17, come markers delle sottoclassi di cellule T di tipo Th/Tc1, Th/Tc2 e Th/Tc17; e l'espressione di FoxP3 e IL-10 come markers delle cellule T regolatorie.

Nel periodo di studio Gennaio 2008 - Novembre 2011 sono stati reclutati 140 pazienti e randomizzati in due gruppi omogenei: 70 trattati con simvastatina e 70 trattati con placebo. I due gruppi presentavano caratteristiche basali simili (70% femmine, età media 51 anni), incluso il volume cerebrale totale, malgrado il gruppo trattato con simvastatina presentasse un numero maggiore di soggetti di razza bianca (99% nel gruppo simvastatina, 90% nel gruppo placebo) e un minor numero di ricadute negli ultimi 12-24 mesi (10% simvastatina vs 17% placebo a 12 mesi; 11% simvastatina vs 26% placebo a 24 mesi).

Nove partecipanti sono stati persi durante il follow-up (6 nel gruppo placebo e 3 nel gruppo simvastatina).

La compliance al trattamento è stata simile nei due gruppi: 77% nel gruppo placebo (n=49) e 78% nel gruppo simvastatina (n=52).

Dopo 24 mesi di trattamento, i livelli plasmatici di colesterolo erano significativamente ( $p < 0,0001$ ) ridotti nel gruppo simvastatina (da  $5,5 \pm 1,1$  mmol/L a  $4,1 \pm 0,9$  mmol/L) ma non nel gruppo placebo (da  $5,6 \pm 0,9$  mmol/L a  $5,6 \pm 1$  mmol/L).

Il grado medio di atrofia cerebrale era inferiore nel gruppo simvastatina (0,288% per anno; DS 0,521) rispetto al gruppo placebo (0,584% per anno; DS 0,498), con una differenza tra i gruppi di 0,254% per anno (95% CI  $-0,422$  a  $-0,087$ ;  $p = 0,003$ ), che rappresenta il 43% di riduzione del tasso annualizzato di atrofia cerebrale.

Nel periodo di studio (0 - 25 mesi) più dei  $\frac{3}{4}$  dei pazienti nel gruppo trattato con simvastatina ha presentato una riduzione del tasso di atrofia cerebrale rispetto al gruppo placebo.

Una differenza statisticamente significativa nel gruppo simvastatina rispetto al gruppo placebo è stata riscontrata sia nel punteggio EDSS (differenza  $-0,254$ ; 95% CI  $-0,464$  a  $-0,069$ ;  $p < 0,01$ ) che in quello MSIS-29 ( $-4,78$ ; 95% CI  $-9,39$  a  $-0,02$ ;  $p < 0,05$ ). La scala MSFC non ha documentato alcuna differenza significativa tra i 2 gruppi (0,289; 95% CI  $-0,333$  a  $0,961$ ;  $p > 0,10$ ).

Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i due gruppi per gli end-point secondari.

In particolare non sono state documentate variazioni significative tra i due gruppi nello sviluppo di nuove lesioni (incidenza 0,72; 95% CI 0,45 a 1,16;  $p = 0,176$ ), nella frequenza delle recidive (1,29; 0,64 a 2,60;  $p = 0,473$ ), nei livelli di IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17 e FoxP3.

Infine il trattamento con simvastatina è stato ben tollerato senza sviluppo di importanti eventi avversi. In particolare, nel gruppo placebo, 54 pazienti (77%) hanno presentato almeno 1 evento avverso e 14 (20%) hanno avuto un evento avverso grave. Nel gruppo simvastatina, 49 pazienti (70%) hanno avuto un evento avverso e 9 (13%) hanno presentato un evento avverso serio.

Dai risultati dello studio è emerso che il trattamento con simvastatina 80 mg/die per 24 mesi ha ridotto il tasso annualizzato di atrofia cerebrale del 43%. L'effetto sulla progressione di malattia va considerato con maggiore cautela, essendo uno studio di fase 2, non disegnato per valutare tale parametro. Il meccanismo d'azione della simvastatina deve essere ancora ben definito, e potrebbe essere correlato ad un effetto sulla funzione vascolare e sulla proliferazione cellulare. In conclusione, il trattamento con simvastatina sembra essere efficace

e ben tollerato ma sono necessari studi di fase 3 per validarne ulteriormente la sicurezza e l'efficacia in una popolazione più ampia di pazienti.

**Parole chiave:** simvastatina, sclerosi multipla secondaria progressiva, RCT

**Conflitto di interessi:** Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.

#### Riferimenti bibliografici

Chataway J et al., *Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet. 2014 Mar 18. pii: S0140-6736(13)62242-4. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4. [Epub ahead of print].

### Confronto di efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali con il warfarin in pazienti con fibrillazione atriale: meta-analisi di studi randomizzati

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La fibrillazione atriale è la più comune causa di aritmia cardiaca cronica e predispone i pazienti affetti a rischi aumentati di ictus ischemico trombo-embolico ed ad una più grande mortalità rispetto alle persone non aritmiche.

Per molti decenni gli inibitori della vitamina K sono stati gli anticoagulanti orali più utilizzati per la prevenzione di trombo-embolie, anche se il loro utilizzo clinico è sempre stato limitato dal basso indice terapeutico e la conseguente necessità di uno stretto monitoraggio della terapia.

Il monitoraggio consiste nella valutazione dell'efficacia del farmaco nell'inibire la sintesi di enzimi vitamina K dipendenti coinvolti principalmente nella via estrinseca della coagulazione.

I fattori della coagulazione la cui sintesi dipende strettamente dalla presenza della vitamina K sono il fattore II (trombina), VII, IX e X oltre alle proteine C ed S presentanti però attività anticoagulante. Visto i grossi costi necessari per la valutazione analitica di tutte queste proteine, si preferisce utilizzare come test di laboratorio il calcolo dell'INR\* (International Normalized Ratio) che fornisce un indice affidabile della funzionalità della via estrinseca della coagulazione, correlandosi al tempo della protrombina (PT).

La necessità di seguire ambulatorialmente i valori dell'INR per modulare la dose di warfarin rende questa terapia poco apprezzata dalla maggiore parte dei pazienti, nonché spesso di difficile e limitata compliance. Per questo sono stati studiati nuovi potenziali farmaci anticoagulanti orali dotati di migliore indice terapeutico e dal 2009 ad oggi 4 di essi sono stati approvati per l'utilizzo clinico.

Esistono principalmente due nuove tipologie di anticoagulanti caratterizzate da una inibizione diretta e dose dipendente della trombina o del fattore X attivato (Xa), presentando un rapido effetto farmacologico, associati ad una altrettanto veloce riduzione del loro effetto anticoagulante una volta sospesi.

Uno dei punti deboli della terapia con warfarin è proprio la lenta velocità d'azione, richiedendo solitamente più settimane per trovare la giusta dose da somministrare, oltre alla forte dipendenza dal regime alimentare seguito dal paziente trattato, in quanto i cibi contenenti molta vitamina K ne limitano fortemente l'efficacia.

I nuovi farmaci sembrano garantire una efficacia e sicurezza clinica almeno paragonabile a quelle del warfarin se usati per prevenire ictus ed embolie sistemiche, tanto che le agenzie regolatorie hanno approvato per questo utilizzo il dabigatran, il rivaroxaban e l'apixaban, e si aspettano i risultati completi degli studi clinici avanzati dell'edoxaban approvato al momento per l'utilizzo in Giappone.

Sono state precedentemente pubblicate altre meta-analisi che comparavano l'effetto di questi nuovi farmaci con il warfarin in pazienti con fibrillazione atriale, ma questa proposta è l'unica che include anche il grande studio ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48) sull'edoxaban. I grandi studi clinici inclusi erano abbastanza potenti per valutare l'efficacia clinica e la sicurezza dei farmaci studiati, ma rimane comunque una grande necessità di sapere valutare correttamente sottogruppi particolari spesso poco rappresentati negli studi clinici, oltre ad un'analisi più rigorosa degli endpoints secondari.

L'obiettivo di questa meta-analisi è di valutare l'efficacia e la sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali rispetto alla terapia con warfarin in pazienti con fibrillazione atriale cronica.

Sono stati selezionati i quattro studi clinici randomizzati di fase 3 sui nuovi anticoagulanti orali confrontati con la terapia con inibitore della vitamina K per la prevenzione da ictus e tromboembolia in pazienti con fibrillazione atriale.

Il dabigatran è stato studiato in 2 differenti dosi nel RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), il rivaroxaban nel ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), l'apixaban nell'ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) e l'edoxaban studiato in due differenti dosi nell'ENGAGE AF-TIMI 48 precedentemente citato.

Di questi studi si avevano a disposizione i dati relativi ad ictus emorragici e trombo-embolici, embolie sistemiche, infarti miocardici, sanguinamenti maggiori, emorragie cerebrali e gastrointestinali, oltre al dato relativo a tutte le possibili cause di mortalità.

Le analisi dell'efficacia sono state condotte quando possibili secondo la modalità intention-to-treat, mentre i dati sui sanguinamenti sono stati limitati alla popolazione effettivamente trattata. Visto l'utilizzo di dabigatran ed edoxaban a due differenti dosi, si è scelto di studiare nella meta-analisi prima l'effetto della dose superiore (150 mg di dabigatran assunti due volte al giorno e 60 mg di edoxaban assunti una volta al giorno) ed in una seconda analisi separata di valutare la terapia con dosi inferiori (110 mg di dabigatran assunti due volte al giorno e 30 mg di edoxaban assunti una volta al giorno). Il rivaroxaban è stato studiato esclusivamente alla dose di 20 mg preso una volta al giorno, mentre l'apixaban alla dose di 5 mg assunta due volte al giorno. Non sono stati inclusi nell'analisi i dati di studi clinici di fase 2 perché con dosi differenti o con un numero di pazienti troppo basso per valutare gli outcomes selezionati. L'analisi di sensitività\*\* è stata fatta sia considerando solo i farmaci inibitori del fattore Xa, che considerando tutti i farmaci studiati in ogni possibile dosaggio.

I risultati sono stati indicati calcolando il rischio relativo (RR) e il corrispondente intervallo di confidenza (95% CI), confrontandoli con dati precedentemente pubblicati. Gli outcomes clinici sono stati poi uniti per una analisi comparativa utilizzando un modello di effetto-random (random-effect model\*\*\*). Prima di unire i dati nella singola analisi si è studiata l'appropriatezza con la statistica Cochran Q\*\*\*\* e il test di eterogeneità I2\*\*\*\*\*.

Sono stati considerati vari sottogruppi clinici e variabili quali l'età (< 75 vs ≥ 75 anni), il sesso, la presenza di precedenti episodi di ictus o TIA (attacco ischemico transitorio), il diabete, la funzionalità renale, la scala di rischio CHADS2, l'utilizzo di inibitori della vitamina K al reclutamento ed il quantitativo di tempo nel range terapeutico della terapia con warfarin (con soglia <66% o ≥ 66%) valutata nei singoli centri.

Le analisi sono state effettuate con il software Comprehensive Meta-Analysis (versione 2).

Negli studi analizzati 42411 partecipanti hanno ricevuto i nuovi anticoagulanti e 29272 hanno preso la terapia con warfarin. Le caratteristiche dei pazienti reclutati sono state omogenee per età, sesso e la maggiore parte delle variabili cliniche. Non completamente omogenei sono risultati i valori della scala CHADS2, il tempo medio di follow-up ed i pazienti nel range terapeutico quando trattati con warfarin.

La terapia con nuovi anticoagulanti si è dimostrata più efficace del 19% nel prevenire ictus ed embolie sistemiche rispetto al warfarin (RR 0.81, 95% CI 0.73-0.91; p<0.0001), con effetto maggiormente dovuto alla riduzione degli ictus emorragici (RR 0.49, 95% CI 0.38-0.64; p<0.0001). Questo beneficio è stato rilevato in tutti i sottogruppi analizzati. I nuovi farmaci hanno anche mostrato una riduzione del rischio di mortalità globale (RR 0.90, 95% CI 0.85-0.95; p=0.0003), senza però prevenire più ictus ischemici (RR 0.92, 95% CI 0.83-1.02; p=0.10) ed infarti miocardici (RR 0.97, 95% CI 0.78-1.20; p=0.77).

Sebbene la randomizzazione a dosi elevate di anticoagulanti di nuova generazione non abbiano ridotto in maniera significativa i sanguinamenti maggiori (RR 0.86, 95% CI 0.73-1.00; p=0.06), il loro utilizzo è stato associato ad aumentati sanguinamenti gastrointestinali (RR 1.25, 95% CI 1.01-1.55; p=0.04).

È stata notata una maggiore riduzione di sanguinamenti con le nuove terapia nei centri dove il warfarin aveva un indice di tempo nel range terapeutico inferiore al 66% rispetto ai centri dove

la terapia con l'inibitore della vitamina k era meno controllata (RR 0.77 vs RR 0.82,  $p=0.60$ ), senza però raggiungere la significatività statistica forse per il cut-off di compliance selezionato. Le dosi minori sono state associate ad un effetto complessivamente paragonabile al warfarin, con meno infarti emorragici (RR 0.33, 95% CI 0.23-0.46;  $p<0.0001$ ), ma più ictus ischemici (RR 1.28, 95% CI 1.02-1.60;  $p=0.045$ ) e miocardici (RR 1.25, 95% CI 1.04-1.50;  $p=0.019$ ). Hanno comunque mostrato una riduzione della mortalità globale (RR 0.89, 95% CI 0.83-0.96;  $p=0.003$ ) pur non riducendo significativamente i sanguinamenti maggiori (RR 0.65, 95% CI 0.43-1.00;  $p=0.05$ ) se non quelli intracranici (RR 0.31, 95% CI 0.24-0.41;  $p<0.0001$ ). I sanguinamenti intestinali in questo sottogruppo sono stati assimilabili a quelli dei pazienti trattati con warfarin (RR 0.89, 95% CI 0.57-1.37;  $p=0.58$ ).

La meta-analisi relativa esclusivamente agli inibitori del fattore Xa ha mostrato risultati simili a quella includente il dabigatran, mentre l'analisi includente tutti i farmaci a tutte le dosi ha ridotto l'effetto protettivo globale valutato come rischio di ictus ed embolia sistemica, ma mitigato i rischi di sanguinamento mantenendoli inferiori al warfarin.

La seguente meta-analisi comprendente gli studi clinici di fase 3 dei nuovi farmaci anticoagulanti orali confrontati con il warfarin nella terapia della fibrillazione atriale ha sottolineato la loro superiore efficacia nel prevenire eventi trombo-embolici e nel ridurre il rischio di emorragia intracerebrale. Sono stati associati però ad un aumento di sanguinamenti gastrointestinali. Questi risultati sono stati omogenei anche nelle relative analisi dei sottogruppi precedentemente stabiliti.

Il warfarin è comunemente usato nelle persone con fibrillazione atriale per prevenire ictus ed eventi trombo-embolici sistemici. Mentre risulta essere molto efficace rispetto al placebo nel ridurre gli ictus ischemici, il suo utilizzo si associa ad emorragia intracranica, risultandone responsabile di un sesto dei casi osservati in ospedale. Proprio la riduzione di questo rischio sembra rendere più sicure le nuove terapie anticoagulanti, riducendo la mortalità rispetto alla terapia con warfarin.

Gli inibitori diretti dei fattori di coagulazione non sono però senza rischi e si associano infatti ad un aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale in parte mitigato dalle dosi ridotte di dabigatran ed edoxaban.

Questo potrebbe rendere più attraente un loro utilizzo nella terapia di pazienti più anziani o debilitati con precedente storia di ictus, con score CHADS2 di 3-6 od insufficienza renale.

La riduzione globale della mortalità è stata circa del 10%, anche se solo l'apixaban e l'edoxaban a basse dosi hanno mostrato significatività.

Altro punto importante da considerare è la non influenza della precedente terapia con inibitori della vitamina k sulla risposta clinica agli anticoagulanti di nuova generazione, contrariamente a quanto mostrato in altri studi. Inoltre il controllo non ottimale del range terapeutico della terapia con warfarin, rende maggiori le differenze sugli end points analizzati.

Bisogna però considerare che l'aver selezionato esclusivamente studi clinici di fase 3 è di fatto un grosso limite di questa meta-analisi, in quanto tendenzialmente i pazienti arruolati negli studi clinici sono in migliori condizioni di salute dei pazienti trattati nella popolazione generale, rendendo fondamentale un continuo monitoraggio di farmacovigilanza di questi farmaci.

**Parole chiave:** Anticoagulanti orali, fibrillazione atriale, meta-analisi.

**Conflitto di interessi:** Questo studio non è stato finanziato direttamente in quanto tutti gli autori avevano accesso diretto ai dati degli studi clinici valutati nella meta-analisi, con piena responsabilità sui risultati ottenuti e la scelta di pubblicarli.

Gli eventuali conflitti di interesse degli autori sono riportati direttamente nell'articolo.

#### Riferimenti bibliografici

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62 doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.

#### Note

\*INR = Test di laboratorio utilizzato per seguire l'efficacia della terapia con warfarin, normalizzando il rapporto dei valori del tempo di protrombina, per rendere confrontabili i risultati ottenuti in centri diversi.

**\*\*Analisi di sensitività** = è lo studio di come l'incertezza di un risultato ottenuto da un modello matematico numerico dipenda dalla incertezza delle variabili considerate come input

**\*\*\*Random-effect model** = è un modello gerarchico lineare dove si assume che i dati analizzati consistano in una gerarchia di differenti popolazioni la cui differenza dipenda dalla gerarchia stessa. Questo modello implica l'esistenza di una varianza interna.

**\*\*\*Cochrane Q test** = è un test statistico non parametrico che verifica se gli  $n$  trattamenti studiati hanno effetto identico.

**\*\*\*\*Test di eterogeneità  $I^2$**  = è una statistica che indica la percentuale di varianza presente in una meta-analisi e attribuibile alla eterogeneità degli studi. Serve per non sottostimare la varianza in una meta-analisi che contenga pochi studi (2-4), evitando l'assunzione di falsa omogeneità.

### **Predittori di mortalità in pazienti anziani non istituzionalizzati con demenza e disturbi psicotici e comportamentali trattati con antipsicotici atipici: uno studio di coorte prospettico in Italia**

A cura del Prof. Domenico Motola

Le demenze rappresentano le patologie dell'età anziana più gravi e impegnative. La prevalenza stimata di tali patologie è dello 0,8% nella fascia d'età 65-69 anni mentre sale al 28,5% nei soggetti con oltre 90 anni. Nelle fasi avanzate, tali demenze sono caratterizzate dall'insorgenza di disturbi psicotici e comportamentali, quali agitazione, aggressività, allucinazioni, disturbi del sonno e dell'umore. Per il trattamento di questi ultimi sono comunemente prescritti, in modalità off-label, gli antipsicotici tipici e atipici. L'uso di questi farmaci è stato correlato all'aumento del rischio di mortalità con la conseguente riduzione dell'uso di questi farmaci, aspetto ribadito anche in numerosi avvisi di sicurezza dell'AIFA, dell'EMA e dell'FDA. Molti studi retrospettivi e di coorte prospettici eseguiti su database hanno investigato vari aspetti della mortalità associata con gli utilizzatori di antipsicotici tipici e atipici in confronto ai pazienti non trattati.

L'obiettivo di questo studio è stato di valutare un'ampia gamma di possibili variabili associate all'aumento del rischio di mortalità sulla base di dati provenienti dalla pratica clinica quotidiana in una coorte di pazienti non istituzionalizzati affetti da demenza e sintomi psicotici e comportamentali.

#### **Disegno dello studio**

Studio di coorte prospettico eseguito dal mese di settembre 2006 al 30 marzo 2010. Sono stati arruolati tutti i pazienti residenti in Regione Campania, di età uguale o superiore a 65 con diagnosi di demenza e sintomi psicotici e comportamentali ai quali sono stati prescritti per la prima volta terapie orali a base di antipsicotici atipici. La data di prima prescrizione coincideva con la data di arruolamento.

#### **End-point**

I dati demografici e di malattia sono stati raccolti in base al modulo AIFA istituito nel 2005 per un programma di monitoraggio del profilo di sicurezza degli antipsicotici atipici nei soggetti con demenza. I fattori considerati per le successive analisi statistiche sui predittori di mortalità sono stati l'età, il sesso, il tipo di demenza, la durata della malattia, la tipologia e la numerosità di sintomi psicotici e comportamentali, eventuali fattori di rischio cardiovascolari e farmaci concomitanti; relativamente alla terapia, oltre al tipo di antipsicotico prescritto, la dose è stata codificata come bassa o alta a seconda se quella assunta fosse inferiore o superiore alla dose media giornaliera; come fattore è stato considerato anche il cambio di dose definito come l'aumento o la riduzione della dose di antipsicotico in corso di terapia; infine, il cambio di terapia è stato definito come una nuova prescrizione di antipsicotico.

L'analisi statistica sui fattori predittivi è stata eseguita mediante applicazione della regressione di Cox. Tutte le variabili sono state inizialmente valutate mediante un modello di analisi univariata e quelle con un livello di significatività al 10% (ad eccezione del sesso) sono state, poi, inserite nell'analisi multivariata.

## **Risultati**

Da settembre 2006 al 30 marzo 2010 sono stati identificati 2891 pazienti eleggibili. I pazienti arruolati sono stati 2242 di cui 624 persi al follow-up, pertanto l'analisi descrittiva finale è stata eseguita su una coorte di 1618 pazienti nuovi utilizzatori di antipsicotici atipici. La malattia di Alzheimer è stata la forma di demenza più diffusa nel campione. La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata la comorbidità più frequente, gli antidepressivi e i farmaci cardiovascolari i medicinali concomitanti più frequenti. Gli antipsicotici atipici più utilizzati sono stati la quetiapina, (54,6%) seguita dal risperidone (24,5%), dall'olanzapina (18,1%), dalla clozapina (2,2%) e dall'aripiprazolo (0,6%). Il 9,3% della coorte in studio ha subito almeno un evento avverso da farmaco. Tra i nuovi utilizzatori di antipsicotici sono stati registrati 83 decessi (5,1%), 49 fallimenti terapeutici (3,0%), 8 casi di sintomi extrapiramidali (0,5%) e 3 casi di ictus (0,2%). Il tasso di mortalità (per 100 persone-anno) è stato relativamente alto nei pazienti più anziani, nei maschi e tra gli utilizzatori di risperidone, sebbene rispetto agli altri farmaci non sono state rilevate differenze statisticamente significative. Nell'analisi multivariata, l'età è stata associata alla mortalità per tutte le cause (al limite della significatività statistica) con un *Hazard Ratio* (HR) di 1,1 (CI 95% 1,0 - 1,1). Le allucinazioni e le modifiche di dosaggio sono state significativamente associate a una riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 0,4, 0,2 - 0,6 e HR 0,4, 0,2 - 0,78, rispettivamente).

## **Discussione**

Il tasso grezzo di mortalità dei pazienti arruolati nel presente studio è stato di 6 per 100 persone-anno, molto inferiore al dato riportato in altri studi osservazionali internazionali. Tali differenze potrebbero essere dovute sia al fatto che i pazienti fossero esclusivamente esposti agli antipsicotici atipici, ma anche al fatto che i soggetti della coorte non fossero istituzionalizzati; tale condizione, infatti, caratterizzerebbe un paziente meno grave e quindi con meno fattori di rischio. Il gruppo di pazienti trattati con risperidone ha mostrato il tasso di mortalità più elevato anche se non sono emerse differenze significative con i gruppi trattati con altri farmaci. Lo studio di Kales e coll., ha dimostrato che il farmaco associato al più alto tasso di mortalità era l'olanzapina seguita dal risperidone. Le allucinazioni sono state associate ad un ridotto rischio di mortalità, tuttavia, in letteratura le opinioni su questo aspetto sono contrastanti e ciò potrebbe riflettere la presenza di fattori di confondimento. Le patologie cardiovascolari concomitanti non hanno influito sulla mortalità dei pazienti. Un dato originale dell'analisi multivariata ha riguardato la riduzione del rischio di mortalità nei soggetti sottoposti a modifiche della dose, indipendentemente dal fatto che fossero riduzioni o aumenti e ciò potrebbe riflettere la correlazione positiva tra la maggiore attenzione alla risposta terapeutica ed il benessere del paziente. Per la possibile presenza di bias non controllabili, i risultati di questo studio non sono generalizzabili ad altre popolazioni. In merito ai 49 fallimenti terapeutici, non è da escludere che questi siano anche riconducibili alle raccomandazioni AIFA sull'avvio delle terapie con bassi dosaggi. Inoltre, non è stato possibile verificare se la gravità della demenza possa avere conseguenze sulla mortalità poiché questo tipo di informazione non era contenuta nel modulo AIFA utilizzato per la raccolta dei dati.

## **Conclusioni**

Il trattamento a lungo termine con antipsicotici atipici per il trattamento dei sintomi psicotici e comportamentali dei pazienti con demenza non ne influenza la sopravvivenza. Nel presente studio, l'unico fattore predittivo significativo di mortalità è stato rappresentato dall'età dei pazienti.

## **Parole chiave**

Antipsicotici atipici, demenza, disturbi psicologici e comportamentali

## **Conflitti d'interesse**

Nessun conflitto di interesse.

## **Riferimento bibliografico**

Rafaniello C et al., Predictors of mortality in atypical antipsychotic-treated community-dwelling elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: a prospective population-based cohort study from Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:187-195.

---

**- Dispositivi medici in evidenza -**

---

**Efficacia di fili da sutura rivestiti con triclosan, PDS plus, rispetto a quelli non rivestiti, PDS II, per la prevenzione di infezione del sito chirurgico dopo chiusura della parete addominale: lo studio clinico controllato randomizzato (PROUD)***A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

L'infezione postoperatoria del sito chirurgico è una delle complicazioni più comuni dopo la chirurgia addominale e rappresenta il 14% di tutte le infezioni ospedaliere e circa il 5% delle complicazioni chirurgiche. La frequenza di queste infezioni in seguito a laparotomia mediana raggiunge valori fra il 12 ed il 16%, a seconda della tipologia di intervento, di pazienti e di disegno dello studio. Una recente ricerca giapponese ha messo in evidenza un costo addizionale di più di 2300 \$ per ogni paziente colpito da infezione del sito chirurgico in seguito a chirurgia colo-rettale. Tali infezioni sono riconosciute determinare un prolungamento del trattamento ed un'aumentata insorgenza di complicazioni con conseguente incremento della spesa sanitaria e riduzione della qualità di vita. Dal momento che diversi fattori di rischio, associati ad età e comorbidità (quali diabete, obesità, fumo, malnutrizione immunosoppressione) del paziente e alla tipologia di intervento, concorrono nell'induzione di infezioni del sito chirurgico, sono state messe a punto diverse metodiche per limitarne l'insorgenza, come ad esempio la profilassi antibiotica, la tricotomia, la preparazione intestinale, la disinfezione cutanea, la decontaminazione delle mani e l'uso di camici, guanti e strumenti sterili. L'impiego di materiali da sutura rivestiti con l'antibatterico ad ampio spettro triclosan per la chiusura della parete addominale sembra un interessante strategia di prevenzione di tali infezioni, anche se fino ad oggi l'efficacia e la rilevanza clinica di questi dispositivi non è stata ancora definita dai diversi studi clinici per difformità di pazienti reclutati, variabilità dei materiali da sutura usati ed eterogeneità nella qualità del metodo.

Scopo dello studio multicentrico PROUD è stata la valutazione clinica della riduzione della comparsa di infezioni del sito chirurgico in seguito all'impiego di filo da sutura di polidossanone rivestito con l'antibatterico triclosan (PDS plus) rispetto a quello di polidossanone non rivestito (PDS II) dopo chiusura della parete addominale.

Lo studio PROUD, inizialmente disegnato come monocentrico, randomizzato e controllato, è stato convertito in multicentrico randomizzato, controllato, triplo cieco, sequenziale e di superiorità. I centri partecipanti sono stati 24 Dipartimenti di Chirurgia tedeschi che hanno reclutato pazienti di età  $\geq 18$  anni, sottoposti a laparotomia mediana elettiva per qualsiasi patologia. I criteri di esclusione sono stati: patologie mentali, difficoltà di linguaggio, partecipazione ad altri trial clinici che potevano interferire con l'intervento o l'esito del presente studio. I materiali da sutura impiegati sono stati filo da sutura di polidossanone rivestito con l'antibatterico triclosan (PDS plus PDP9262T; ago: CTX 48 mm 1/2 cerchio) e quello di polidossanone non rivestito (PDS IIZ1950G; ago: CTX 48 mm 1/2 cerchio), prodotti dalla Johnson & Johnson Medical GmbH (Norderstedt, Germania). L'*endpoint* primario è stato l'insorgenza di infezione superficiale o profonda del sito chirurgico, come descritta dai criteri del *Centre for Disease Control and Prevention*, nell'arco di 30 giorni dall'intervento. Gli *endpoint* secondari sono stati: tasso di deiscenza della sutura (strato cutaneo e sottocutaneo), frequenza della rottura della fascia addominale (deiscenza fasciale), giorni di ricovero post operatorio in unità di terapia intensiva, giorni totali di ricovero postoperatorio in ospedale, mortalità a 30 giorni e qualità della vita (misurata con il questionario EQ-5D).

Fra il 7 aprile 2010 ed il 19 ottobre 2012 sono stati reclutati 1224 pazienti (607 soggetti nel gruppo PDS Plus e 617 soggetti in quello PDS II) dei quali 1185 sono stati analizzati col metodo *intention to treat*. Il tasso di insorgenza di infezione del sito chirurgico è risultato paragonabile in entrambi i gruppi (PDS Plus=14,8% vs PDS II=16,1%; OR 0,91, IC95%=0,66-1,25; P=0,64). Non sono state trovate inoltre differenze significative nella comparsa di eventi

avversi seri fra i due gruppi (PDS Plus=25,0% vs PDS II=22,9%; P=0,39). Alla fine dello studio gli Autori hanno condotto una meta-analisi di cinque studi clinici, incluso il PROUD, con una popolazione totale di pazienti pari a 3020 e disegno degli studi paragonabile. La meta-analisi dei quattro trial precedenti a PROUD ha evidenziato una superiorità significativa dei fili da sutura rivestiti con triclosan rispetto a quelli non rivestiti (OR 0,58, IC95%=0,38-0,91; P=0,02). L'inclusione dello studio PROUD ha spostato il risultato della meta-analisi verso valori inferiori di efficacia ma ancora significativi (OR 0,68, IC95%=0,47-0,98; P=0,04).

In conclusione, lo studio multicentrico PROUD dimostra che l'impiego di fili da sutura rivestiti con triclosan PDS Plus rispetto a quelli non rivestiti PDS II non riduce l'insorgenza di infezione nel sito chirurgico dopo laparotomia mediana elettiva, evidenziando inoltre che la comparsa di infezioni è un evento multifattoriale e non dipende solo dalla tipologia di intervento chirurgico ma anche dalla comorbilità del paziente.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea come studi recenti stiano dimostrando che l'incremento d'uso di dispositivi medici innovativi non sono sempre sinonimo di miglior sicurezza ed efficacia, dal momento che i trial clinici su di essi sono spesso pochi, a breve termine ed effettuati su un piccolo numero di pazienti. Nell'ambito delle infezioni del sito chirurgico lo studio PROUD ha il merito di essere uno dei primi trial clinici multicentrico di alto rigore scientifico rispetto a quelli precedenti, di solito monocentrici, spesso finanziati dall'industria, con profilassi antibiotica eterogenea, variabile cecità degli sperimentatori, povera qualità delle metodologie, e, quindi, ad alto rischio di presenza di bias. Negli ultimi anni l'evidenza di efficacia clinica di dispositivi medici a base di materiale impregnato con antibiotico per la prevenzione di infezioni, come ad esempio nel caso di cateteri o protesi ortopediche, è stata messa in dubbio da recenti studi osservazionali o clinici multicentrici ad indicare che sarebbe opportuno valutare il ruolo di questi dispositivi in sottogruppi popolazioni ad alto rischio di infezione, quali pazienti con alto indice di massa corporea, diabete o chirurgia traumatica.

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato completamente finanziato dalla ditta Johnson & Johnson Medical GmbH.

**Parole chiave:** filo da sutura, laparotomia mediana, triclosan.

#### Riferimenti bibliografici:

Diener MK, et al. Effectiveness of triclosan-coated PDS Plus versus uncoated PDS II sutures for prevention of surgical site infection after abdominal wall closure: the randomised controlled PROUD trial. *Lancet*. 2014 doi: 10.1016/S0140-6736(14)60238-5.

Sedrakyan A. Precarious innovation of anti-infective coated devices. *Lancet*. 2014 Apr 4. pii: S0140-6736(14)60577-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60577-8.

### Confronto di efficacia e sicurezza tra le maschere laringee Ambu® AuraOnce™ durante anestesia generale nei pazienti adulti: una revisione sistematica e metanalisi

A cura del Dott. Dario Botti

Dall'invenzione della maschera laringea originale (LMA) da parte del Dott. Archie Brain nel 1983 si sono succedute molte modifiche nella pratica anestesiológica. A causa dell'aumento dei costi di decontaminazione e risterilizzazione dei *device* pluriuso ha preso sempre più piede l'utilizzo di dispositivi medici per anestesia monouso. La maschera AuraOnce™, prodotta dalla Ambu A/S, è un *device* prodotto a partire da un singolo stampo di polivinilcloruro; esso presenta una curvatura a 90° preformata, disegnata per avvicinarsi il più possibile all'anatomia delle vie aeree superiori, ed è priva della piega di apertura presente nella LMA Unique (Intavent Orthofix Ltd) o nella LMA Classic (Laryngeal Mask Company). La cuffia dell'AuraOnce™ è sottile e profilata per facilitare l'accesso all'ipofaringe in modo da, quando giustamente inserita, posizionare la punta distale della maschera nell'alto sfintere esofageo e il

termine prossimale alla base della lingua del paziente. Un numero di studi clinici prospettici ha provato a comparare le diverse maschere laringee: i risultati si sono rivelati inconsistenti. Un modo per capire a fondo i dati derivanti dai singoli studi consiste nell'effettuare una revisione sistematica, con e senza metanalisi: ciò permette di stimare più precisamente gli effetti di un intervento.

La presente revisione sistematica ha lo scopo di stabilire le relative sicurezza ed efficacia dell'AuraOnce™ in confronto ad altri tipi di LMA comunemente utilizzati.

La ricerca è stata effettuata selezionando studi prospettici randomizzati controllati che comparavano la maschera AuraOnce con altre LMA. Tre autori indipendenti hanno condotto la ricerca in PubMed, Scopus e CENTRAL, individuando trial pubblicati dal Gennaio 2000 al 18 Agosto 2013, utilizzando parole chiave come "Ambu laryngeal mask airway", "Ambu LMA" e "Ambu AuraOnce". La qualità degli studi è stata saggiata utilizzando lo schema del "rischio di bias" con il programma Review Manager 5.2.3 da parte di due autori indipendenti, che hanno verificato la randomizzazione dei pazienti, la completezza dei dati, l'eventuale doppio-cieco e il reporting finale dei dati.

Il primo outcome della metanalisi è stato la pressione della maschera sull'orofaringe; gli outcome secondari sono stati il tasso di successo di inserimento della maschera alla prima prova, il tempo di inserzione del device e le eventuali complicazioni (faringodinia, disfagia, disfonia, laringospasmo, sangue sul device e qualsiasi altro evento degno di nota).

Il primo database ha selezionato 65 articoli possibili, dei quali 35 sono stati presi in considerazione; fra questi erano presenti trial clinici relativi alla comparazione di AuraOnce con LMA Classic (5 trial), LMA Unique (4 trial) e Soft Seal (3 trial). Nove articoli contenevano almeno uno di questi comparatori.

L'AuraOnce ha dimostrato fornire una perdita nella pressione orofarinfegale maggiore che il (304 partecipanti, differenza media 3,1 cmH<sub>2</sub>O; p < 0,0001) ed equivalente al LMA Classic. Il Soft Seal ha dato una caduta nella pressione maggiore dell'AuraOnce (229 partecipanti, differenza media 3,5; p = 0,03). È stato inoltre dimostrato che l'inserimento della maschera è significativamente più veloce con AuraOnce rispetto a LMA Unique (304 partecipanti, differenza media 5,4 s; p = 0,001) e a Soft Seal (229 partecipanti, differenza media 9,5 s; p = 0,004), ma simile a LMA Classic. La percentuale di successo al primo inserimento è risultata equivalente tra tutti i dispositivi considerati. le complicanze sono state poco frequenti, e non c'è stata una differenza significativa tranne che per una maggiore incidenza di faringodinia per LMA Classic e un maggiore sanguinamento con Soft Seal.

La procedura di inserimento della maschera è risultata quindi decisamente più rapida con la AuraOnce piuttosto che con LMA Unique e la Soft Seal, cosa che può risultare particolarmente utile in situazioni d'emergenza come fallimento di un'intubazione o ventilazione forzata. Non ci sono state ulteriori differenze statistiche con LMA Classic per quanto riguarda il tempo d'inserimento, anche se, come sottolineato da diversi autori, è difficile validare studi differenti relativamente a questo outcome.

Uno studio singolo multicentrico prospettico condotto nel 2005 ha concluso che AuraOnce è associata ad una minor incidenza di faringodinia postoperatoria, disfagia e disfonia, ma la review condotta non ha supportato queste conclusioni.

Il rationale nella selezione di AuraOnce in questa review sistematica risiede nel fatto che la maschera è un dispositivo monouso e può essere di facile utilizzo a causa del suo design conformante, mentre l'importanza clinica è dovuta al possibile utilizzo di LMA Classic o Unique come device per la ventilazione: infatti una differenza di pressione non è un fattore significativo per un paziente non obeso e con una compliance respiratoria normale, anche se può essere determinante in caso di emergenza o i pazienti a rischio di rigurgito.

La limitazione più importante della metanalisi è l'inclusione di un numero relativamente ridotto di trial; inoltre alcuni di questi studi presentano un ampio range di deviazione standard, che può dare adito a dubbi relativi alla qualità del dato.

Gli autori quindi concludono affermando che la maschera AuraOnce è efficace quanto le LMA

Classic e Unique, anche se può essere considerata più facile da inserire rispetto a queste ultime.

**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Parole chiave:** maschere laringee, AuraOnce, metanalisi

**Riferimenti bibliografici:**

Baidya DK et al. Comparative efficacy and safety of the Ambu® AuraOnce™ laryngeal mask airway during general anaesthesia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014 May 7. doi: 10.1111/anae.12682. [Epub ahead of print]

**Approvazione e trial postmarketing sui dispositivi pediatrici**

A cure delle Dott.ssa Eleonora Veglia e Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

I dispositivi medici approvati per gli adulti, come *stent*, defibrillatori e impianti ortopedici, possono essere usati per il trattamento dei bambini nonostante la mancanza di evidenze rigorose. Tuttavia, questo approccio presenta numerosi rischi. Nel 2007, il Congresso americano ha approvato il *Pediatric Medical Device Safety Act* per stimolare lo sviluppo dei dispositivi ad uso pediatrico.

Scopo di questo studio è stato definire l'attuale stato delle evidenze cliniche riguardanti i dispositivi pediatrici a partire dal 2007, focalizzando l'attenzione sui dispositivi ad alto rischio approvati dall'FDA con procedura Premarket Approval (PMA) e Humanitarian Device Exemption (HDE).

Sono stati identificati tutti i dispositivi medici di classe III indicati per uso pediatrico e approvati dall'FDA attraverso procedure PMA e HDE e presenti nel rapporto annuale sui dispositivi medici pediatrici tra il 1 Gennaio 2008 ed il 31 Dicembre 2011. Sono stati inclusi nell'analisi i dispositivi approvati per pazienti di età  $\leq 21$  anni (*cutoff* per definire i pazienti pediatrici sulla base dell'*Amendments Act* del 2007). Inoltre, è stato considerato il sottogruppo di dispositivi approvati specificamente per pazienti di età  $< 18$  anni.

Per ogni dispositivo è stato esaminato il riassunto della revisione compilata dall'FDA sui dati clinici chiave, sono stati identificati gli studi pilota che hanno supportato l'indicazione e la popolazione ed, infine, tutti gli studi *postmarketing*. Per ogni studio sono stati raccolti i dati su: partecipanti (numero ed età), disegno dello studio, comparatori utilizzati, *end-point* primari (categorizzati come misure di sopravvivenza, procedurali, surrogati della risposta o della progressione della malattia).

Sono stati identificati 25 dispositivi pediatrici, di cui 22 (88%) approvati attraverso il PMA e 3 (12%) attraverso l'HDE (un sistema per arteriotomia, una protesi valvolare polmonare ed un sistema di *pacings* diaframmatico). Le aree terapeutiche più comuni: cardiovascolare (n=15), ostetrico-ginecologica (n=2) e gastroenterologica ed urologica (n=2) Uno, un gel iniettabile per l'incontinenza fecale in pazienti di età  $\geq 18$  anni è stato identificato tramite ricerca manuale. Il 12% dei dispositivi (n=3) è stato approvato in pazienti di età  $< 18$  anni (1 via PMA e 2 via HDE), il restante 22% (n=22) è stato approvato per pazienti  $\geq 18$  anni.

In totale, considerando i 25 studi a supporto dell'approvazione dei dispositivi medici in questione, sono stati arruolati 5058 pazienti, con una media di 166 partecipanti per studio. (182 partecipanti per i dispositivi approvati con procedura PMA e 50 per quelli con procedura HDE). Di questi il 4% (n=226) avevano età  $\leq 21$  anni e il 4% (n=196)  $< 18$  anni (144 pazienti di età compresa tra i 2 giorni e i 3 mesi, per lo studio di dispositivi approvati con procedura PMA; 49 pazienti, per lo studio di dispositivi approvati via HDE). Undici dispositivi pediatrici (44%) non sono stati studiati in pazienti di età  $\leq 21$  anni e 21 (84%) non sono stati studiati in pazienti di età  $< 18$  anni. La maggior parte dei dispositivi sono stati approvati sulla base di studi non randomizzati (59%), in aperto (68%) con *end-point* di efficacia surrogati (86%).

Il 76% dei dispositivi pediatrici sono stati approvati attraverso studi *postmarketing* (17 via PMA e 2 via HDE), anche se solo in 3 casi (18%) sono stati arruolati pazienti pediatrici.

I risultati ottenuti dimostrano che nella maggior parte dei casi l'attività di sviluppo dei dispositivi medici pediatrici viene condotta principalmente nell'adulto. L'approvazione pediatrica viene ottenuta a partire da studi che arruolano un limitato *range* di età, non tipicamente pediatrico (18-21 anni).

Gli autori riconoscono tra i limiti dello studio la modalità di raccolta dati, effettuata partendo da documenti pubblici che potrebbero aver omesso dati clinici ed informazioni *postmarketing*. Inoltre, potrebbero essere stati inclusi studi disegnati prima dell'emanazione del *Pediatric Medical Device Safety Act*, minimizzando così eventuali progressi effettuati negli anni.

In conclusione, la maggior parte dei dispositivi ad uso pediatrico sono stati approvati sulla base di studi condotti in pazienti di età  $\leq$  18 anni, non randomizzati ed in aperto; sono pochi gli studi *postmarketing*. Maggiori sforzi devono essere compiuti per colmare la mancanza di evidenze che guidino l'uso dei dispositivi medici nei bambini, ponendo maggiore attenzione alla agli studi *premarketing* e *postmarketing* nella popolazione pediatrica.

**Parole chiave:** bambini, sicurezza, dispositivi medici

**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Riferimento bibliografico:**

Hwang TJ et al. *Postmarketing Trials and Pediatric Device Approvals. Pediatrics.* 2014 Apr 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24733871.

---

## 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](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. Andrea Ballerini Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott. Antonello Di Paolo (Università di Pisa) Dott. Luca Gallelli (Università di Catania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF****Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](http://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](mailto: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](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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.