



Newsletter numero 147 del 15.06.2014

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

- o Acetilcisteina nella Fibrosi Polmonare Idiopatica: studio clinico randomizzato
- o Antipsicotici, stabilizzanti dell'umore e rischio di crimini violenti: analisi farmaecoepidemiologica condotta in Svezia (2005-2009)
- o L'utilizzo della medicina complementare ed alternativa (CAM) in una coorte italiana di pazienti pediatriche con cefalea: la punta dell'iceberg
- o Simvastatina nella prevenzione delle riacutizzazioni nella BPCO moderata-grave: i risultati dello studio STATCOPE
- o Isoniazide in aggiunta alla terapia antiretrovirale nella prevenzione della tubercolosi: studio randomizzato doppio cieco, placebo-controllato

Acetilcisteina nella Fibrosi Polmonare Idiopatica: studio clinico randomizzato

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare cronica e progressiva, caratterizzata da polmonite interstiziale con tipiche caratteristiche istopatologiche e radiologiche associate ad un quadro clinico caratterizzato principalmente da tosse secca e dispnea ingravescente. Nello studio IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual) l'aggiunta di acetilcisteina alla terapia con prednisone ed azatioprina migliorava la conservazione della funzionalità polmonare rispetto al regime con i soli due farmaci immunosoppressori. Nello studio PANTHER-IPF (Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine: Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis) pazienti con compromissione della funzionalità polmonare di grado medio-moderato venivano randomizzati a ricevere o combinazione di acetilcisteina, prednisone, azatioprina o acetilcisteina più placebo della combinazione prednisone azatioprina o placebo di ogni principio attivo. Sorprendentemente lo studio ha dimostrato che il braccio con i tre farmaci in combinazione (prednisone, azatioprina, acetilcisteina) presentava una più alta mortalità, maggiori ospedalizzazioni e più frequenti eventi avversi rispetto agli altri gruppi di trattamento, e per ragioni di safety tale braccio veniva interrotto dal National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) nell'ottobre del 2011 mentre gli altri due bracci continuavano il trattamento sino alla termine prestabilito di 60 settimane.

Vengono riportati in questo lavoro i risultati dello studio PANTHER-IPF ottenuti dagli unici due bracci di trattamento (acetilcisteina in monoterapia o placebo) che hanno completato le 60 settimane di studio previste.

Lo studio è stato disegnato e condotto dal comitato Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet) e veniva eseguito in 25 centri clinici negli Stati Uniti. Venivano inclusi nello studio soggetti di età compresa tra 35 ed 85 anni affetti da fibrosi polmonare idiopatica con compromissione della funzione polmonare da media a moderata definita da valori di capacità vitale forzata (FVC) del 50% o superiori al valore predetto ed una capacità di diffusione del monossido di carbonio del 30% o superiore al valore predetto. Tutti i pazienti arruolati dovevano possedere i criteri di diagnosi per IPF proposti da: American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, e Latin American Thoracic Association. La diagnosi di IPF doveva inoltre avvenire 48 ore prima dell'arruolamento. Venivano esclusi pazienti con altre cause di fibrosi polmonare, con componente enfisematosa maggiore di quella fibrotica evidenziata alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC) o alla biopsia, pazienti in attesa di trapianto polmonare e pazienti sottoposti a precedenti trattamenti con azatioprina, prednisone o acetilcisteina per più di 4 settimane nei 4 anni precedenti lo studio. Ai pazienti che in precedenza erano stati assegnati al braccio di trattamento con i 3 principi attivi non veniva permesso di entrare negli altri due gruppi che proseguivano lo studio. Dopo essere stati screenati i pazienti venivano randomizzati nei tre bracci di trattamento (prima dell'interruzione del braccio in triplice terapia) e successivamente nei due bracci rimanenti. Prima della comparsa dei problemi di safety nel braccio in triplice terapia, risultavano assegnati al gruppo acetilcisteina 81 pazienti e 78 al gruppo placebo. In seguito la popolazione veniva aumentata nei restanti trattamenti arrivando alla quota finale di 133 pazienti nel gruppo acetilcisteina e 131 nel gruppo placebo. I pazienti venivano trattati quindi con acetilcisteina 600 mg tre volte al giorno o placebo tre volte al giorno per tutta la durata di 60 settimane dello studio. L'obiettivo primario era rappresentato dal cambiamento dei valori di FVC durante il periodo di trattamento di 60 settimane. Gli obiettivi secondari includevano il tempo di sopravvivenza, la frequenza di esacerbazioni acute, il mantenimento dei valori FVC, l'intervallo di tempo fino alla progressione della patologia, cambiamenti nella capacità di diffusione del monossido di carbonio, gradiente di ossigeno alveolo-arterioso, parametri del test del cammino in sei minuti che includevano la distanza percorsa, l'area sotto la curva per la saturazione d'ossigeno, la distanza percorsa fino a desaturazione inferiore all'80% del necessario, e il numero dei minuti di camminata. Gli obiettivi secondari comprendevano inoltre la valutazione dello stato di salute e di benessere valutata mediante molteplici questionari: Medical Outcomes Study 36-Item

Short-Form Health Survey (SF-36), the EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D), e St. George's Respiratory Questionnaire e Investigating Choice Experiments for the Preferences of Older People Capability Instrument (ICECAP). Veniva ancora valutata la frequenza ed il tipo di eventi avversi, le complicanze infettive e non infettive respiratorie e la frequenza delle ospedalizzazioni per tutte le cause o per cause respiratorie. Un totale di 34 su 133 pazienti (25.6%) nel gruppo acetilcisteina e 29 su 131 pazienti (22.1%) nel gruppo placebo interrompevano il trattamento assegnato.

Per l'end-point primario non si osservavano alla settimana 60 differenze tra gruppo acetilcisteina e gruppo placebo in termini di conservazione della FVC (-0.18 litri e -0.19 litri, rispettivamente; $P=0.77$). Un'analisi di sensitività effettuata sulla base del punteggio worst-rank mostrava nessuna evidenza di effetto del trattamento quando i cambiamenti nella percentuale del valore predetto di FVC venivano categorizzati in diverse modalità. Non si osservavano inoltre differenze per l'end-point primario in sottogruppi specifici di popolazione. Anche per gli end-points secondari non si osservavano differenze tra trattamento con acetilcisteina e placebo anche nella capacità di diffusione del monossido di carbonio. Si osservava tuttavia un trend positivo a favore dell'acetilcisteina nella distanza percorsa al test del cammino in sei minuti ($P=0.08$), al punteggio EuroQoL visual-analogue scale ($P=0.07$), all'SF-36 mental score ($P=0.03$), e all'ICECAP summary score ($P=0.01$). All'analisi di Kaplan-Meier non si rilevavano differenze tra gruppo acetilcisteina e gruppo placebo riguardo il numero di decessi (6 pazienti [4.9%] vs. 3 pazienti [2.5%], $P=0.30$ tramite log-rank test). Similmente, non si osservavano differenze significative nelle percentuali di riacutizzazioni acute (3 pazienti [2.3%] in entrambi i gruppi di studio, $P>0.99$). Non si osservavano nemmeno differenze riguardo il tasso di morte per cause respiratorie, ospedalizzazione per qualsiasi causa o per cause respiratorie, o nella proporzione di soggetti con progressione di patologia (definita dal declino dell'FVC $>10\%$ o morte). Non si osservavano differenze significative riguardo l'insorgenza di eventi avversi gravi tra i due gruppi di trattamento, ad eccezione degli eventi cardiaci che si presentavano in 9 soggetti su 133 pazienti (6.8%) nel gruppo acetilcisteina ed in 2 su 131 soggetti (1.5%) nel gruppo placebo ($P=0.03$) ed eventi gastrointestinali che si presentavano in nessun paziente del gruppo acetilcisteina ed in 6 su 131 pazienti (4.6%) nel gruppo placebo.

Il conclusione, questo studio ha dimostrato che il trattamento con acetilcisteina (600 mg tre volte al giorno) non risulta associato a conservazione della capacità vitale forzata rispetto al trattamento con placebo, in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e compromissione della funzione polmonare da media a moderata.

Parole chiave: capacità vitale forzata, studio PANTHER-IPF, sopravvivenza.

Conflitto di interesse: studio finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute e dall'azienda Zambon.

Riferimento bibliografico: Fernando J. Martinez et al. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370:2093-2101.

Antipsicotici, stabilizzanti dell'umore e rischio di crimini violenti: analisi farmaecoepidemiologica condotta in Svezia (2005-2009)

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Gli antipsicotici e gli stabilizzanti dell'umore rappresentano una classe di farmaci ampiamente prescritta per un elevato numero di disturbi psichiatrici, tra cui la schizofrenia, il disturbo bipolare, la depressione severa ed altre patologie dell'umore. Nonostante vi siano chiare evidenze sulla loro efficacia nella prevenzione delle ricadute e nel miglioramento dei sintomi, la loro efficacia su altri eventi avversi, incluso il verificarsi di atti violenti, non è chiaro. Infatti, la perpetrazione di violenza interpersonale e le sue conseguenze sono tra i più importanti esiti avversi per i pazienti con disturbi psichiatrici. Recentemente è stato dimostrato che il rischio relativo di violenza contro altre persone è 4 volte superiore nei pazienti schizofrenici rispetto

alla popolazione generale. Di conseguenza la riduzione di tale rischio è una componente fondamentale della terapia di tale patologia. Tuttavia non vi è chiara evidenza di un efficace approccio terapeutico nella gestione del rischio di violenza.

Lo scopo dello studio è quello di stabilire l'effetto degli antipsicotici e degli stabilizzanti dell'umore sul tasso di crimini violenti commessi da pazienti con disturbi psichiatrici in Svezia nel periodo 2006-2009.

Sono state testate 4 ipotesi:

1. Gli antipsicotici e gli stabilizzanti dell'umore riducono il numero di atti violenti in pazienti a cui tali farmaci sono prescritti;
2. Il grado di riduzione differisce in base alle principali categorie diagnostiche;
3. Il trattamento combinato con antipsicotici e stabilizzanti dell'umore migliora ulteriormente gli esiti violenti;
4. Antipsicotici iniettabili a lento rilascio riducono il rischio di violenza di gran lunga rispetto agli antipsicotici orali.

Lo studio è stato condotto su 82.647 pazienti che assumevano antipsicotici o stabilizzanti dell'umore, con diagnosi psichiatrica e successive condanne per comportamenti violenti. La data di inizio dello studio è 1 gennaio 2006 e la fine 3 dicembre 2009. All'inizio del follow-up sono state inclusi tutte le persone nate in Svezia tra il 1° gennaio 1961 e il 31 dicembre 1990, in modo da selezionare tutti coloro che avessero almeno 15 anni di età (l'età per la responsabilità criminale in Svezia). Da questa popolazione sono stati identificati i campioni primari e cioè persone che assumevano stabilizzanti dell'umore o antipsicotici in base al Registro Svedese di prescrizione dei farmaci. Il comportamento criminale è stato evinto dall'analisi del registro nazionale dei crimini che contiene i nomi di tutti i condannati in Svezia dal 1973. Per l'analisi della sensibilità, è stato anche utilizzato il registro di persone sospettate di crimini. La classificazione degli antipsicotici utilizzati è in accordo con il sistema di classificazione Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). L'inizio del trattamento era identificato con la data della prima prescrizione e la fine con la data dell'ultima prescrizione. Il periodo di trattamento era definito come una sequenza di almeno due prescrizioni con non più di 4 mesi di intervallo tra due prescrizioni consecutive. Per periodi superiori a 4 mesi senza prescrizioni il paziente era considerato fuori dal trattamento. In ogni caso, per preparazioni a lento rilascio (depot) somministrate da personale paramedico, era consentito in intervallo fino ad 1 anno tra due prescrizioni consecutive. Pazienti che ricevevano una prescrizione solo una volta (n=20.700) non erano inclusi nello studio.

È stato utilizzato il registro Nazionale Svedese dei Pazienti con diagnosi di schizofrenia, disturbo bipolare o altri disturbi psichiatrici e depressione. In accordo con la Classificazione Internazionale delle Malattie (X Revisione delle Linee Guida) è stato utilizzato un sistema diagnostico gerarchico – pazienti con schizofrenia, pazienti con disturbo bipolare e poi altre psicosi. La validità diagnostica è elevata per la schizofrenia (grado di concordanza con le analisi psichiatriche 86%) e per il disturbo bipolare (grado di concordanza 92%).

Inizialmente sono state eseguite analisi tra individui che includevano tutte le persone che avevano ricevuto trattamento farmacologico nei 4 anni dello studio ed è stato paragonato il grado di violenza tra i pazienti che assumevano i farmaci verso coloro che non li assumevano. I gruppi in trattamento erano combinati in covariata binaria tempo-dipendente con un livello per qualsiasi trattamento ed un altro per nessun trattamento. L'analisi tra individui è stata corretta per sesso ed età (come covariata tempo-dipendente).

In ogni caso, l'approccio principale è stato quello dell'analisi intra-individuale. Queste analisi sono state condotte con la regressione di Cox stratificata. Tre gruppi di trattamento (antipsicotici, stabilizzanti dell'umore e clozapina) erano codificati come covariate tempo-dipendenti nello stesso modello. Per ciascun paziente è stato paragonato il tasso di criminalità durante il periodo di trattamento farmacologico rispetto al periodo di non trattamento per ciascun gruppo di farmaci, con correzioni per gli altri due gruppi terapeutici. È stato anche utilizzato un modello simile in cui tutti i farmaci erano combinati in una covariata binaria tempo-dipendente. Non sono state effettuate correzioni per età nelle analisi intra-individuale, il rischio di errore per età è stato giudicato basso in quanto la lunghezza massima del follow-up era di 4 anni in una coorte con un'età media di 31 anni all'inizio del follow-up. Per stabilire se i risultati osservati fossero dovute ai criteri di selezione sono stati analizzati diversi outcomes

che includono: qualsiasi crimine, crimini meno severi e crimini commessi sotto l'azione di droghe. Non erano inclusi atti di violenza sospetti. L'obiettivo primario era il manifestarsi di atti criminali, omicidio, aggressione, furto, offese sessuali, atteggiamenti illegali o intimidazione in accordo con il registro nazionale Svedese dei crimini.

Negli anni 2006–09 in Svezia, sono stati prescritti antipsicotici o stabilizzanti dell'umore a 40.937 uomini, di questi 2.657 (6,5%) hanno ricevuto condanne per crimini violenti durante il periodo di studio. Nello stesso periodo, erano prescritti gli stessi farmaci a 41.710 donne, di queste 604 (1,4 %) hanno ricevuto condanne per crimini violenti. Paragonato al periodo in cui i partecipanti non ricevevano trattamento farmacologico, il comportamento violento diminuisce del 45% nei pazienti che ricevevano gli antipsicotici (hazard ratio [HR] 0,55, 95% CI 0,47–0,64) e del 24% nei pazienti cui erano prescritti gli stabilizzanti dell'umore (0,76, 0,62–0,93). Sono state identificate importanti differenze nella diagnosi – gli stabilizzanti dell'umore erano associati a un ridotto grado di crimini commessi solo nei pazienti con disturbo bipolare. Il tasso di riduzione di violenza per gli antipsicotici rimaneva tra il 22% e il 29% in analisi di sensibilità che usavano differenti esiti (qualsiasi crimine, crimini relati al farmaco, crimini meno gravi e arresto violento), ed era maggiore nei pazienti cui erano prescritte dosi maggiori che in quelli cui erano prescritte dosi minori. Una notevole riduzione nei crimini violenti si osservava per le formulazioni "depot" a lento rilascio (HR aggiustato per concomitante somministrazione orale 0,60, 95% CI 0,39–0,92).

Conclusione In aggiunta alla prevenzione delle ricadute ed al miglioramento dei sintomi psichiatrici, i benefici degli antipsicotici e degli stabilizzanti dell'umore possono anche includere una riduzione del tasso di crimini violenti commessi dai pazienti. Il potenziale effetto benefico di questi farmaci nella prevenzione degli atti di violenza dovrebbe essere preso in considerazione nella scelta del miglior trattamento terapeutico per i pazienti affetti da disturbi psichiatrici.

Questo studio è stato finanziato da: The Wellcome Trust, the Swedish Prison and Probation Service, the Swedish Research Council, e dal Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare.

Parole chiave: antipsicotici, stabilizzanti dell'umore, crimini violenti, analisi farmacoepidemiologica.

Riferimento bibliografico: Seena Fazel, Johan Zetterqvist, Henrik Larsson, Niklas Långström, Paul Lichtenstein. Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet*, May 2014, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60379-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60379-2).

L'utilizzo della medicina complementare ed alternativa (CAM) in una coorte italiana di pazienti pediatrici con cefalea: la punta dell' iceberg

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il dolore cronico, ma in particolare la cefalea, nella popolazione generale, rappresenta il motivo principale per cui si ricorre all'utilizzo della medicina complementare ed alternativa (CAM). Negli ultimi tempi il ricorso alla CAM è aumentato anche nella popolazione pediatrica, specialmente per il trattamento di patologie croniche, quali il dolore, sindrome da deficit dell'attenzione ed iperattività (ADHD), asma, coliche e stress emotivo. Per il trattamento della cefalea sono state già studiate diverse piante officinali e integratori alimentari (es. Ginkgo biloba, magnesio, Tanacetum parthenium, radice di Petasites hybridus e Boswellia serrata) anche se, parallelamente, metodiche alternative, quali yoga, tecniche di rilassamento e meditazione si sono dimostrate efficaci, sia negli adulti che nei bambini, probabilmente grazie alla capacità di interferire con substrati emotivi e neuronali e bilanciare l'iperexcitabilità. In letteratura sono disponibili ancora poche evidenze relative al pattern di utilizzo della CAM in bambini ed adolescenti con emicrania.

Con lo scopo di meglio definire la prevalenza d'uso della CAM, il pattern, le ragioni, nonché eventuali fattori predittivi di utilizzo, è stato condotto uno studio di coorte prospettico.

In un anno, 124 bambini, di età compresa tra 4-16 anni (età mediana di 12 anni), la maggior parte di sesso femminile (67%), sono stati arruolati in maniera consecutiva presso il Centro Cefalea Pediatrico dell'Ospedale S. Raffaele di Milano. Il 90% dei bambini era di origine caucasica e il 5% asiatica e africana rispettivamente. Tutti sono stati sottoposti ad un'attenta visita neurologica e la cefalea, in base alla classificazione internazionale delle cefalee (IHS- International Classification of Headache Disorders) è stata, quindi, classificata come segue: 70% emicrania senza aura, 12% emicrania con aura, 18% cefalea tensiva. Inoltre, durante la prima visita di ricovero presso il S. Raffaele, sia i bambini che i genitori sono stati sottoposti ad un'intervista semi-strutturata relativamente all'utilizzo della CAM (tipologia di CAM, modalità e ragioni d'uso e benefici ottenuti). È stata condotta un'analisi statistica descrittiva relativamente alla prevalenza delle caratteristiche associate alla cefalea. Tutti i dati sono stati espressi come mediana e range interquartile (IR) a causa della distribuzione non gaussiana. Sono stati utilizzati i test U di Mann-Whitney e Kruskal-Wallis con quello di Dunn per i confronti multipli. La correlazione tra ranghi di Spearman è stata utilizzata per la correlazione tra le variabili. Dai risultati è emerso che il 76% della coorte ricorreva alla CAM e il 43% di questi ne utilizzava più di un tipo per il trattamento della cefalea. La tipologia di CAM più utilizzata era la fitoterapia (64%) e le piante officinali più frequenti erano la Valeriana, il Ginkgo biloba, la Boswellia serrata, il Vitex agnus-castus, il fiore della passione, la Tilia L e l' Helichrysum; gli integratori alimentari a base di vitamine e/o minerali, utilizzati per il 40%, erano soprattutto magnesio, 5-idrossitriptofano, vitamina B6 o B12 e prodotti multivitaminici. A seguire, l'omeopatia è risultata utilizzata dal 47%, in particolare prodotti a base di Silicea, Ignatia Amara, Pulsatilla, Aconitum, Nux-vomica e Calcarea phosphorica. Trattamenti fisici, quali il massaggio ayurvedico, lo shiatsu e l'osteopatia sono risultati come rimedi per il 45%. Infine il 33% ha dichiarato di ricorrere allo yoga, il 16% ai fiori di Bach, il 14% all'aromaterapia (con olio essenziale di zenzero, lavanda, sandalo, eucalipto, menta e rosmarino) e l'11% all'agopuntura. I risultati hanno, inoltre, suggerito che la maggior parte dei pazienti utilizzava la CAM a scopo preventivo (80%, tempo mediano di utilizzo: 12 mesi), il 5% al bisogno e il 15% entrambi. È interessante il dato secondo cui la CAM era spesso utilizzata non direttamente per la cefalea, ma piuttosto per la gestione di stati di stress, considerati, da parte dei pazienti stessi, come uno dei fattori principali che determinano l'insorgenza della cefalea. Nel 58% dei pazienti è stato osservato l'approccio combinato CAM e terapia convenzionale. Il desiderio di evitare l'utilizzo cronico di farmaci convenzionali e gli effetti collaterali a questi associati è risultato il motivo principale di adesione alla CAM (70%), seguito da quello di integrare la medicina convenzionale (52%). Inoltre, l'insoddisfazione relativa alla terapia convenzionale e la disponibilità di alternative terapeutiche più adatte per la popolazione pediatrica sono risultati frequenti per il 32% e 20% rispettivamente. Le seguenti caratteristiche cliniche associate alle cefalee sono risultate correlate all'uso della CAM: dolore definito come lieve-moderato, attacchi con una frequenza inferiore alle 4 settimane e maggiori di 15 al mese, la presenza di altre patologie croniche concomitanti (asma, anemia falciforme e artrite). Inoltre, dai risultati è emerso una correlazione diretta tra il numero di visite mediche all'anno e l'utilizzo della CAM. I principali utilizzatori della CAM sono risultati pazienti affetti da emicrania con aura (53%), seguiti da quelli con cefalea tensiva (38%). Il sesso femminile, la giovane età, un più elevato livello di istruzione dei genitori sono variabili risultate associate all'uso di CAM ($p=0.05$). Un'elevata prevalenza dell'utilizzo della CAM è stata associata allo stile di vita salutare. Inoltre, l'80% dei pazienti utilizzatori di CAM è risultato avere familiarità di cefalea: nel 65% è stata riscontrata anche storia familiare di uso della CAM, soprattutto materna. L'utilizzo precedente di terapie alternative è risultato significativamente correlato all'uso corrente della CAM ($p=0.001$). Infatti, il 73% dei pazienti era ricorso all'uso della CAM per trattare altre patologie (55% l'ansia, 52% allergie, 31% colite, 39% malattie respiratorie, 23% insonnia, 20% disturbi muscoloscheletrici e 18% dismenorrea). È emerso, inoltre, che nel 30% dei casi la CAM era autoprescritta ed acquistata soprattutto presso farmacie (40%), supermercati (20%) e online (40%); l'uso della CAM è stato consigliato da personale non sanitario nel 22% dei casi, dal medico generale nel 24% e dal pediatra nel 24%. Sorprendentemente, solo il 25% dei pazienti che assumevano prodotti della CAM sono stati visitati da medici specializzati in tale tipo di terapia. Va, tuttavia, sottolineato che la maggior parte dei pazienti non ha dichiarato spontaneamente di ricorrere a prodotti della CAM, salvo domanda diretta a riguardo. I pazienti hanno, inoltre, ammesso che il neurologo che mostra competenza in merito alla CAM e che dà qualche suggerimento in merito impressiona

positivamente incoraggiandoli a ritornare alle visite successive. Il 57% dei pazienti ha, inoltre, espresso parere positivo in merito ai benefici della CAM per il trattamento della cefalea. Solo in due casi sono stati riportati eventi avversi; in particolare per un paziente è stata descritta diarrea associata all'utilizzo di magnesio e, in un altro, eccessiva sedazione da valeriana.

La medicina complementare ed alternativa (CAM) sta attirando sempre più l'attenzione, soprattutto tra le persone affette da cefalea e emicrania, anche se i neurologi sono spesso inconsapevoli e ne sottovalutano l'utilizzo. I risultati dello studio hanno permesso l'identificazione del profilo del consumatore di prodotti della CAM; in particolare, il sesso femminile, la giovane età ed un elevato livello di istruzione dei genitori sembrerebbero fattori predittivi di utilizzo della CAM.

Pertanto, la formazione continua è necessaria al fine di garantire ai neurologi, pediatri e ai medici di medicina generale una maggiore conoscenza relativa alle terapie della CAM, così che possano offrire una corretta consulenza, soprattutto personalizzata sia per i bambini che per i genitori. Sicuramente, sono necessari ulteriori studi per verificare la sicurezza e l'efficacia della CAM per il trattamento della cefalea nella popolazione pediatrica quale alternativa alla terapia convenzionale.

Parole chiave: emicrania, terapia convenzionale ed alternativa (CAM), pediatrica, cefalea, integrativa Medicine.

Riferimento bibliografico: Dalla Libera D, Colombo B, Pavan G, Comi G. Complementary and alternative medicine (CAM) use in an Italian cohort of pediatric headache patients: the tip of the iceberg. *Neurol Sci.* 2014 May; 35 Suppl 1: 145-8. doi: 10.1007/s10072-014-1756-y.

Simvastatina nella prevenzione delle riacutizzazioni nella BPCO moderata-grave: i risultati dello studio STATCOPE

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è la terza causa di morte negli Stati Uniti. È caratterizzata da episodi di riacutizzazioni accompagnati da un aumento del tasso di ospedalizzazioni e di relativi costi per la cura, il peggioramento della qualità della vita ed aumento della mortalità.

Le statine inibiscono l'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi, riducendo il rischio di eventi cardiaci acuti e decessi; anche se ampiamente adoperate per i loro effetti ipolipemizzanti, le statine presentano anche effetti antinfiammatori. Diversi studi retrospettivi hanno dimostrato l'efficacia delle statine nel trattamento delle riacutizzazioni della BPCO e, nello specifico, nella riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione, del declino funzionale polmonare, del bisogno di ventilazione meccanica e dei decessi.

L'obiettivo dello studio STATCOPE è stato di valutare prospettivamente gli effetti del trattamento giornaliero con simvastatina sul tasso di riacutizzazione della BPCO in pazienti con BPCO moderata/grave e senza nessun'altra indicazione terapeutica per la statina.

Lo studio clinico randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli, STATCOPE (Prospective Randomized Placebo-Controlled Trial of Simvastatin in the Prevention of COPD Exacerbation) ha reclutato da 45 centri (29 in USA e 16 in Canada) pazienti di età compresa tra 40 e 80 anni, con diagnosi di BPCO di grado moderato-grave, in accordo ai criteri del Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* (un rapporto di volume espiratorio forzato in un secondo [FEV1] e capacità vitale forzata [FVC] <70% dopo l'uso di broncodilatatori e un FEV1 <80% del valore previsto dopo l'uso del broncodilatatore). I partecipanti erano ex o attuali fumatori con un consumo di sigarette pari a 10 o più pacchetti/anno con almeno una delle seguenti caratteristiche nel corso dell'anno precedente lo studio: utilizzo di un supplemento di ossigeno, assunzione di glucocorticoidi sistemici o antibiotici per disturbi respiratori, visita al pronto soccorso o ricovero ospedaliero per

riacutizzazione di BPCO. I criteri di esclusione sono stati: pazienti che avevano già ricevuto statine o che avrebbero dovuto riceverne in accordo con la stratificazione del rischio secondo l'Adult Treatment Panel III; assuntori di farmaci controindicati in concomitanza con statine; pazienti affetti da disturbi epatici, alcolismo o allergie; incapacità di assumere statine. Prima dell'arruolamento, sono state monitorate le concentrazioni ematiche lipidiche dopo 12 ore di digiuno. Sono stati, inoltre, esclusi dallo studio i pazienti diabetici e i pazienti con concentrazioni di emoglobina glicosilata superiori al 6,5%, in seguito alla raccomandazione della Food and Drug Administration (FDA) relativa alla controindicazione della concomitante assunzione di amlodipina o verapamil e simvastatina.

L'outcome primario includeva gli effetti della simvastatina sull'incidenza di riacutizzazione, definito come il numero di riacutizzazioni per anni-persona. Gli outcome secondari hanno incluso il tempo di comparsa della prima riacutizzazione, la gravità della stessa, la qualità della vita e i cambiamenti delle variabili spirometriche. Le riacutizzazioni sono state definite come un incremento della gravità o la comparsa di due o più sintomi respiratori tra tosse, dispnea, dolore al petto, espettorati e respiro sibilante, di durata non inferiore ai tre giorni e che richiedevano un trattamento con antibiotici o glucocorticoidi sistemici. La gravità, invece, è stata definita secondo i seguenti criteri: lieve (terapia domiciliare, con o senza operatore sanitario), moderata (visita al pronto soccorso), grave (causa l'ospedalizzazione), molto grave (richiede l'intubazione e la ventilazione polmonare).

Le variabili spirometriche (FVC e FEV1) e malattie-specifiche e la qualità generale della vita (valutati attraverso i questionari St. George's Respiratory Questionnaire e del Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey**) sono state misurate a 12, 24 e 36 mesi. La spirometria è stata eseguita in accordo con le linee guida dell'American Thoracic Society-European Respiratory Society. I pazienti sono stati visitati ogni tre mesi e, attraverso un contatto telefonico, ogni mese. Nel corso di ogni visita hanno fornito informazioni circa lo sviluppo di riacutizzazioni e l'aderenza al trattamento.

L'analisi dei risultati è stata effettuata attraverso la funzione di smorzamento alfa di Lan-DeMets. Come specificato nel protocollo, i risultati delle analisi sono stati basati sulla riduzione stocastica. Nell'ottobre 2013, con 878 pazienti randomizzati, l'outcome primario è risultato lo stesso nei due gruppi di studio (1,33 riacutizzazioni anni-persona in ciascun gruppo); la potenza dello studio è risultata del 5%. I tassi delle riacutizzazioni moderate e gravi non sono risultati significativamente differenti tra i due gruppi; il numero dei decessi è risultato simile (27 nel gruppo in trattamento con simvastatina e 26 nel gruppo trattato con il placebo). Dall'analisi dei dati e dalla valutazione della sicurezza, è stato deciso di interrompere STATCOPE.

In base al calcolo della dimensione del campione e della potenza statistica dello studio, e considerando anche una perdita del 10% di follow-up, sarebbe stato necessario arruolare un campione di 911 pazienti per valutare l'outcome primario e di 1126 pazienti per l'outcome secondario.

Tutti i pazienti randomizzati sono stati seguiti fino al termine dello studio; le analisi sono state effettuate attraverso il metodo intention to treat. Gli episodi di riacutizzazione sono stati considerati singoli se avvenivano almeno a 14 giorni di distanza. L'incidenza delle riacutizzazioni di BPCO tra i due gruppi è stata stimata attraverso il rate ratio, mentre la mortalità tramite le curve di sopravvivenza Kaplan-Meyer, confrontate tra i due gruppi con il log-rank test.

Degli 885 pazienti con BPCO reclutati nello studio, 433 pazienti sono stati randomizzati a ricevere simvastatina e 452 placebo, in rapporto 1:1. Le caratteristiche al basale dei pazienti in studio erano sovrapponibili tra i due gruppi: prevalentemente maschi, 56%, età media di $62,2 \pm 8,4$ anni, FEV₁ di $41,6 \pm 17,7\%$ del valore previsto e consumo di pacchetti di sigarette annuo pari a $50,6 \pm 27,4$. I pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 641 ± 354 giorni nel gruppo simvastatina e 639 ± 351 giorni nel gruppo placebo. Inoltre, dato che non è stato possibile seguire 8 degli 885 pazienti (0,9%), sono stati inclusi complessivamente nelle analisi primarie 430 pazienti del gruppo simvastatina e 447 del placebo.

Dei 1982 casi di riacutizzazioni di BPCO riportati nel corso dello studio, 965 casi si sono verificati nel gruppo con simvastatina e 1017 nel gruppo con placebo. I tassi di esacerbazione sono risultate simili in entrambi i gruppi ($1,36 \pm 1,61$ per anno-persona nel gruppo simvastatina vs $1,39 \pm 1,73$ per anno-persona nel gruppo con placebo, $P=0,54$) e non influenzate dal sesso dei pazienti. La mediana del numero di giorni alla prima esacerbazione è risultata simile in

entrambi i gruppi (223 giorni; IC 95% 195-275 nel gruppo con simvastatina vs. 231 giorni; 193-303 nel gruppo placebo; $P=0,34$). Nel gruppo simvastatina, il numero di giorni alla prima riacutizzazione è risultato leggermente più basso per gli uomini rispetto alle donne ($P=0,09$). La gravità dell'esacerbazione non è stata influenzata dall'assegnazione del farmaco in studio né dal sesso.

Un totale di 296 degli 877 pazienti (33,8%, 141 nel gruppo simvastatina e 155 nel gruppo placebo) hanno manifestato 3 o più riacutizzazioni durante il periodo di studio; la differenza tra i gruppi non è risultata statisticamente significativa. L'assegnazione del farmaco in studio non ha comportato nessun effetto sulla frequenza delle esacerbazioni di BPCO né sulla percentuale di pazienti che ricevevano antibiotici o terapia di glucocorticoidi per il trattamento della riacutizzazione. Similmente, lo stato di fumatore, il luogo dello studio, l'età del paziente, il grado di ostruzione delle vie respiratorie e, infine, l'uso o il non uso della terapia con ossigeno non hanno influenzato i risultati relativamente all'outcome primario.

Relativamente agli outcome secondari, non sono emersi effetti del trattamento con simvastatina sulla funzione polmonare, come confermato dalla spirometria né sulla qualità della vita, in generale o relativamente alla funzionalità respiratoria, come confermato rispettivamente dal SF-36 e dal SGRQ.

Gli eventi avversi più comunemente riportati includevano polmoniti, eventi respiratori e cardiovascolari. La percentuale di eventi avversi non-fatali era sovrapponibile tra i due gruppi (rispettivamente $0,63\pm 1,56$ vs $0,62\pm 1,48$, $P>0,2$), ad eccezione degli eventi avversi gastrointestinali, risultati più frequenti nel gruppo trattato con simvastatina (30 pazienti – 0,05 eventi per anno-persona vs 17 pazienti – 0,02 eventi per anno-persona, $P=0,02$). Anche il numero di decessi è risultato pressoché simile, 28 nel gruppo simvastatina vs 30 nel gruppo placebo ($P=0,89$).

I principali motivi che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati: uso di medicinali incompatibili con la simvastatina, diagnosi di diabete e meno frequentemente insorgenza di mialgia e valori di laboratorio anormali. I livelli di colesterolo totale, lipoproteine ad alta densità e bassa densità (LDL) e i trigliceridi erano al momento dell'arruolamento simili nei gruppi simvastatina e placebo; i livelli di colesterolo LDL sono stati rispettivamente di $113,9\pm 28,2$ mg/dL ($2,95\pm 0,73$ mmol/L) e $114,4\pm 27,6$ mg/dL ($2,96\pm 0,71$ mmol/L). Dopo 1 anno dalla randomizzazione, i livelli di lipoproteine ad alta densità sono aumentati di 2,5 mg/dL (0,06 mmol/L) nel gruppo con simvastatina, mentre nel gruppo con placebo si sono ridotti di 0,5 mg/dL (0,01 mol/L) ($P=0,01$); i livelli di colesterolo LDL, invece, sono risultati inferiori di 33,2 mg/dL (0,86 mmol/L) nel gruppo con simvastatina, rispetto ai 6,5 mg/dL (0,17 mmol/L) nel gruppo con placebo ($P<0,001$).

In conclusione, il trattamento con simvastatina (40 mg/die) non ha mostrato alcun effetto sulla frequenza delle riacutizzazioni, sul tempo di comparsa della prima riacutizzazione né sulla gravità delle stesse in pazienti con moderata-grave BPCO ad alto rischio di riacutizzazione.

Lo studio ha presentato numerose limitazioni, prima fra tutte la precoce interruzione dello stesso. Lo studio, inoltre, non ha utilizzato marker per la valutazione dell'infiammazione sistemica dei pazienti all'arruolamento; ciò ha potuto determinare una difficoltosa identificazione degli effetti della simvastatina nella riduzione delle riacutizzazioni. Infine, poiché le raccomandazioni FDA precedentemente menzionate sono state emanate quando lo studio STATCOPE era già iniziato, i cambiamenti apportati nei criteri di selezione dei pazienti possono aver influenzato la valutazione degli effetti del farmaco sulle riacutizzazioni di BPCO.

Parole chiave: BPCO, simvastatina, studio clinico randomizzato.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dal National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health.

Riferimento bibliografico: Criner GJ et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe BPCO. *N Engl J Med.* 2014 Jun 5; 370(23):2201-10.

Note: * La scala GOLD classifica la BPCO su quattro livelli di gravità, che identificano una BPCO lieve, moderata, grave o molto grave. La classificazione proposta si basa sulla misurazione spirometrica dei valori di VEMS e di FEV1.

** SF-36 è un questionario auto somministrato sulle condizioni generali di salute che genera un punteggio stratificato in otto categorie. I punteggi variano da 0 a 100 (100=buona condizione di salute).

Isoniazide in aggiunta alla terapia antiretrovirale nella prevenzione della tubercolosi: studio randomizzato doppio cieco, placebo-controllato
A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La tubercolosi è la principale causa di morbilità e mortalità nelle persone con infezione da HIV-1. L'incidenza è maggiore nell'Africa sub-sahariana, soprattutto in Africa meridionale dove oltre il 50% dei nuovi casi di tubercolosi presentano una concomitante infezione da HIV-1. Dati di una meta-analisi di studi randomizzati controllati hanno dimostrato che la terapia preventiva con isoniazide può ridurre il rischio di tubercolosi del 32% nei soggetti affetti da HIV-1 non in trattamento con antiretrovirali. La terapia antiretrovirale riduce il rischio di tubercolosi del 65%. I dati provenienti da 3 studi osservazionali retrospettivi di coorte hanno suggerito un maggiore effetto della terapia antiretrovirale in associazione alla terapia preventiva con isoniazide sul rischio di tubercolosi rispetto alla sola terapia antiretrovirale. Nello studio randomizzato-controllato BOTUSA, la terapia preventiva con isoniazide è stata praticata per 36 mesi ha portato più benefici che il trattamento per 6 mesi con la sola terapia antiretrovirale. Tuttavia, l'associazione della terapia preventiva con isoniazide e della terapia antiretrovirale potrebbe determinare effetti tossici poiché l'isoniazide inibisce alcuni isoenzimi del citocromo P450, che metabolizzano molti farmaci antiretrovirali.

Obiettivo dello studio è stato valutare l'effetto di un trattamento preventivo con isoniazide sul rischio di tubercolosi in soggetti affetti da HIV-1 in trattamento con terapia antiretrovirale. Obiettivo secondario è stato valutare gli effetti tossici del trattamento e la mortalità per tutte le cause.

Questo studio è uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato effettuato tra il gennaio 2008 e settembre 2011 sulla terapia preventiva con isoniazide in soggetti affetti da HIV-1 e in trattamento con antiretrovirali nella clinica di Ubuntu, Sud Africa. Sono stati considerati eleggibili per lo studio soggetti adulti (> 18 anni) in trattamento antiretrovirale. Criteri di esclusione sono stati: tubercolosi attiva o sospetta, trattamento precedente o in atto per infezione da tubercolosi latente; trattamento con fluorochinoloni o altri antibiotici con marcata attività antitubercolare, storia di intolleranza ad isoniazide; transaminasi al basale di grado 3 o 4, neuropatia periferica di grado 3 o 4, gravidanza, o meno di 6 settimane dopo il parto. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere isoniazide o placebo dosati al peso corporeo, 200 mg/die (<50 Kg) o 300 mg/die (> 50 kg) insieme a 25 mg di piridossina per 12 mesi. Ad ogni visita sono stati valutati i sintomi di eventi avversi da farmaci: nausea, vomito, o dolore al quadrante superiore destro, eruzioni cutanee, insorgenza o peggioramento di neuropatia periferica. Durante lo studio sono state misurate le concentrazioni sieriche di alanina amino transferasi al basale, ogni mese per i primi 3 mesi e poi ogni 3 mesi. Ragioni di interruzione permanente del farmaco sono state: insorgenza o peggioramento di neuropatia periferica di grado 2 o superiore, incremento delle concentrazioni dell'alanina aminotransferasi di grado 3 o 4, segni clinici di epatite, nuova eruzione cutanea di grado 2 o superiore. Ad ogni visita è stato effettuato uno screening dei sintomi di tubercolosi e sono stati raccolti 2 campioni di espettorato nei casi di sospetta tubercolosi. Il trattamento per la tubercolosi è stato iniziato in tutti i soggetti che rientravano nelle definizioni di tubercolosi: definita se presenti caratteristiche cliniche compatibili e coltura positiva per Mycobacterium Tuberculosis, probabile se basata sulla microscopia o possibile se basata solo su caratteristiche cliniche e radiologiche. Quale parte di uno studio nidificato sono stati effettuati il test cutaneo alla tubercolina ritenuto positivo se l'area di indurimento era ≥ 5 mm e il saggio di rilascio di interferone ritenuto positivo per valori $\geq 0,35$ UI/mL. L'endpoint primario è stato il tempo di sviluppo di tubercolosi. Gli endpoint secondari sono stati il tempo al decesso o il rischio di reazione avversa al farmaco.

Dei 2138 soggetti con HIV eleggibili per lo studio, ne sono stati randomizzati 1369 a ricevere isoniazide o il placebo. Dopo la randomizzazione sono stati diagnosticati 39 casi di tubercolosi positivi alla coltura per cui i soggetti inseriti nell'analisi intention-to-treat sono stati 1329; 667 soggetti hanno ricevuto il placebo e 662 soggetti hanno ricevuto isoniazide. Le caratteristiche di base sono risultate simili tra i 2 gruppi in studio: il tempo mediano di terapia con antiretrovirali è stato di 357 giorni (IQR: 139-798) nel gruppo già in terapia antiretrovirale e 14 giorni (IQR: 4-25) nel gruppo che aveva iniziato la terapia antiretrovirale. La durata massima del follow-up è stata di 3,7 anni con una mediana di 2,5 anni (IQR 2,1 -3,1). La percentuale di pazienti che sono stati persi al follow-up per ciascun gruppo è stata <11%, un numero inferiore a quello inizialmente ipotizzato. Sono stati registrati 95 casi di tubercolosi (58 con placebo e 37 con isoniazide); 34/95 (36%) sono stati confermati con la coltura; 56 di 95 casi (59%) sono stati diagnosticati nel centro clinico principale e 37 di 95 (39%) nei centri satelliti, e 7 di 95 casi (7%) sono stati identificati attraverso un linkage con i servizi nazionali sanitari di laboratorio e i dati provinciali di notifica della tubercolosi. 72 dei 95 casi (76%) di tubercolosi si sono verificati durante i primi 2 anni di follow-up. Il tasso totale di tubercolosi è stato di 2,9 per 100 persone/anno; più alto nel gruppo placebo che in quello con isoniazide. 8 dei 95 soggetti con tubercolosi sono deceduti durante il trattamento (2 soggetti nel gruppo isoniazide e 6 nel gruppo placebo). L'effetto di isoniazide sul rischio di tubercolosi è stato maggiore durante il 1 anno di follow-up (HR aggiustato 0,52, 95% CI 0,27 -1,01). L'effetto è diminuito nel corso del tempo (a 12-23 mesi, HR 0,61, 0,30-1,21, e a 24 mesi, HR=0,78, 95% CI 0,39 -2,0). Sono stati registrati 37 decessi per tutte le cause (21 nel gruppo placebo e 16 nel gruppo isoniazide). Il tasso totale di mortalità per tutte le cause è stato di 1 per 100 persone/anno: i tassi sono stati leggermente inferiori nel gruppo isoniazide (0,9 per 100) rispetto al placebo (1,2 per 100 persone/anno; HR 0,72, 95% CI 0,34 -1,34, log-rank p=0,32. Non sono state registrate differenze tra i gruppi in studio in merito alle interruzioni del trattamento a causa di qualsiasi evento avverso (rischio relativo [RR] 1,1, 95% CI 0,84-1,42) o presunti effetti tossici (RR 1,5, 95% CI 0,84 -2,7) 34 soggetti hanno avuto un aumento di grado 3 o superiore della concentrazione di alanina aminotransferasi che ha comportato l'interruzione del farmaco in studio in 29 soggetti. Il rischio di sospensione del farmaco in studio a causa di un aumento delle concentrazioni di alanina aminotransferasi di grado 3 o superiore è stato del 2,9% nel gruppo isoniazide rispetto al 1,5% del placebo (RR 1,9, 0,90-4,09). Questo studio presenta diverse limitazioni: 1) lo studio non ha un potere statistico sufficiente per dimostrare chiare differenze negli effetti stimati tramite il test cutaneo alla tubercolina o il saggio di rilascio di interferon-gamma o per stabilire la durata dei benefici di una terapia preventiva con isoniazide in soggetti in trattamento con antiretrovirali per valutare i quali sarebbero stati necessari un campione più ampio e una maggiore durata del follow-up; 2) il 39% dei casi di tubercolosi è stato diagnosticato presso i centri satellite per cui la coltura potrebbe non essere stata fatta in maniera rigorosa e quindi si potrebbe avere una sottostima dell'incidenza dei casi di tubercolosi; 3) il test cutaneo alla tubercolina e il saggio di rilascio di interferon-gamma sono stati effettuati allo screening e non sono stati ripetuti all'inizio dello studio, ripetere il test dopo diversi mesi di terapia antiretrovirale avrebbe consentito di avere un misurazione più accurata della presenza di infezione tubercolare latente; 4) il tasso di tubercolosi nel gruppo placebo è stato più basso di quello ipotizzato e ciò potrebbe essere spiegato dagli alti casi di tubercolosi accertati allo screening tramite coltura dell'espettorato che diminuisce l'incidenza di tubercolosi dopo l'inizio della terapia antiretrovirale e aumenta la conta dei CD4 che è il fattore di rischio più importante per l'incidenza di tubercolosi dopo l'inizio della terapia antiretrovirale. Tuttavia, il numero di persone/anno è stato più alto rispetto all'atteso poiché le perdite al follow-up sono state inferiori rispetto all'atteso e la durata del follow-up più lunga a causa del lento reclutamento; 5) il piccolo effetto descritto dallo studio e l'alto tasso di tubercolosi nel gruppo di intervento suggeriscono che la terapia antiretrovirale combinata con una terapia preventiva con solo isoniazide potrebbe non essere adeguata al controllo della tubercolosi a livello di popolazione; 6) i risultati di questo studio potrebbero non essere generalizzabili nel contesto di una bassa incidenza di tubercolosi dove i tassi di esposizione al *Mycobacterium tuberculosis* sono bassi.

Un trattamento preventivo con isoniazide per 12 mesi ha ridotto l'incidenza di tubercolosi in soggetti affetti da HIV-1 già in trattamento con antiretrovirali o che dovevano iniziare il trattamento e sembra essere ben tollerato.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: isoniazide, tubercolosi/HIV, studio randomizzato placebo-controllato.

Riferimenti bibliografici: Rangaka MX et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 May 13. pii: S0140-6736(14)60162-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60162-8. [Epub ahead of print].

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Prof.ssa Angela Ianaro (Università di Napoli "Federico II") Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

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

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DI SCLAMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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