



Newsletter numero 163 del 15.03.2015

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

- Everolimus e acido zoledronico in pazienti con carcinoma renale e metastasi ossee: uno studio clinico di prima linea di Fase II
- Tollerabilità e sicurezza del Souvenaid in pazienti con morbo d'Alzheimer lieve: risultati di un'estensione di studio multicentrico, open-label e della durata di 24 settimane.
- Cefozopran, meropenem o imipenem-cilastatina versus cefepime come terapia empirica in pazienti adulti con neutropenia febbrile: uno studio randomizzato prospettico multicentrico
- FOLFIRINOX per il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato: Risultati dello studio AGEO Multicentrico Prospettico Osservazionale.
- Efficacia clinica di ganciclovir per via orale come profilassi e trattamento della cheratite da herpes simplex ricorrente
- Morfina versus clonidina per la sindrome d'astinenza neonatale.
- "Nomogramma" per la stima della risposta al trattamento con gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) in termini di emoglobina glicata: risultati di una revisione sistematica e meta-analisi di 98 studi clinici in 24.163 pazienti con diabete mellito di tipo 2

Everolimus e acido zoledronico in pazienti con carcinoma renale e metastasi ossee: uno studio clinico di prima linea di Fase II*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Dopo il polmone, l'osso è il secondo sito di metastatizzazione più comune del carcinoma renale e quando i pazienti sono sottoposti a trattamento chemioterapico la frequenza di metastasi sembra aumentare. Le metastasi ossee sono osteolitiche e quindi espongono ad un importante aumento di morbilità connesso al manifestarsi di eventi clinici correlati alla fragilità ossea (SRE, skeletal-related events). Uno studio clinico ha dimostrato che l'acido zoledronico riduce del 50% gli SRE in pazienti con metastasi ossee.

In questo studio gli autori hanno valutato gli effetti sulle metastasi del trattamento con acido zoledronico in pazienti con carcinoma renale trattati con everolimus.

Lo studio multicentrico, open-label, a gruppi paralleli, randomizzato e di Fase II, ha comparato gli effetti sui pazienti affetti da carcinoma renale che presentano metastasi ossee e trattati con everolimus da solo o everolimus più acido zoledronico. I pazienti sono stati reclutati dal febbraio 2010 all'ottobre 2011 in 6 centri della Nuova Zelanda. Criteri d'inclusione sono stati: performance status ECOG compreso tra 0 e 2, funzione renale adeguata, inclusa clearance della creatinina superiore a 35 ml/min, e nessuna precedente terapia sistemica per il trattamento del tumore. I pazienti hanno anche fatto una visita dentistica per escludere ogni possibile fattore di rischio per osteonecrosi della mascella ed eventualmente fare un opportuno intervento prima dell'inizio del trattamento.

Sono stati screenati 57 pazienti e ne sono stati randomizzati 30. Di questi 15 sono stati trattati per os con 10 mg everolimus/die e 15 sono stati trattati per os con 10 mg everolimus/die più 4 mg acido zoledronico iv ogni 4 settimane. I trattamenti sono stati continuati fino alla progressione della malattia, tossicità non accettabile o rifiuto del paziente.

Outcome primario è stata la concentrazione urinaria di N-telopeptide (uNTX), una misura del riassorbimento osseo. Outcome secondari sono stati: la concentrazione plasmatica di C-telopeptide (CTX) (un'altra misura del riassorbimento osseo), la qualità di vita usando il questionario FACT-BP (Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Pain) e BPI (Brief Pain Inventory) sia relativo alla gravità (Severity) sia relativo all'interferenza con le attività quotidiane (Interference), il tempo trascorso dalla randomizzazione al primo SRE, la PFS (il tempo trascorso dalla randomizzazione e la ripresa della malattia), la OS (sopravvivenza dei pazienti), la frequenza di risposta al trattamento e gli eventi avversi. I pazienti sono stati seguiti prescindendo dalla loro compliance al trattamento. uNTX e CTX sono stati valutati alla baseline e alle settimane 1, 4, 8 e 12. QoL è stato valutato alla baseline e alle settimane 4, 8 e 12. Gli eventi avversi sono stati monitorati per un minimo di 12 settimane. La progressione della malattia è stata determinata da RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) tramite tomografia computerizzata effettuata alla baseline, e ogni 8 settimane per le prime 40 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane fino alla progressione o alla morte. I pazienti sono stati visitati ogni 4 settimane e sono stati seguiti per almeno 12 settimane per tutti gli outcome e 15 mesi per SRE, PFS e OS. È stato considerato SRE una frattura patologica, un intervento chirurgico per trattare o prevenire una frattura invalidante, la radioterapia dell'osso, una compressione spinale, ipercalcemia derivante dal tumore.

Sono state riscontrate alcune differenze di baseline tra i 2 gruppi. In particolare il sesso e lo score prognostico (meno partecipanti a basso rischio nel gruppo trattato con i 2 farmaci).

I livelli di uNTX e CTX sono diminuiti nei pazienti co-trattati con acido zoledronico, ma non nei pazienti trattati con everolimus da solo. La media dei livelli di uNTX al termine delle prime settimane di follow-up è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con acido zoledronico e everolimus rispetto ai pazienti trattati con everolimus da solo; la riduzione è stata del 68% ($p < 0.0001$). È stato osservato un valore estremamente alto di uNTX e CTX in un paziente. La decisione di includere il dato nell'analisi è stata presa dall'investigatore principale senza che fosse a conoscenza del gruppo di appartenenza di questo paziente e del momento in cui fosse stata fatta questa rilevazione. In ogni caso, l'esclusione di questo dato dall'elaborazione avrebbe modificato minimamente i risultati dell'analisi. Anche gli aggiustamenti introdotti sulla base delle variabili presenti alla baseline avrebbe modificato in

modo poco rilevante il dato. E' possibile che la mancanza di alcune rilevazioni abbia creato un qualche bias ma a livelli non rilevanti rispetto alla grandezza dell'effetto osservato.

È stata osservata anche una riduzione significativa nella CTX media al termine delle prime 12 settimane di trattamento 76% ($P < 0,0001$).

Non sono state rilevate differenze nella qualità di vita valutata tramite FACT-BP e nonostante sia stato osservato un miglioramento della BPI Severity e della BPI Interference, tali miglioramenti non sono risultati significativi.

È stato osservato un incremento del tempo mediano trascorso dalla randomizzazione alla prima SRE nel gruppo trattato con acido zoledronico (9,6 vs 5,2 mesi, $P = 0,009$). Dopo 12 mesi la proporzione di pazienti che avevano avuto una SRE era di 0,6 nel gruppo trattato con l'associazione di farmaci e 0,93 nel gruppo trattato solo con everolimus. Anche la PFS è aumentata nel gruppo trattato con i 2 farmaci (7,5 vs 5,4 mesi, $P = 0,009$). La OS media non è risultata statisticamente differente nei 2 gruppi: 13,6 mesi (95% CI, 9,6-22,2) nel gruppo co-trattato vs 10,7 mesi (95% CI, 3,5-14,7) nel gruppo trattato con solo everolimus. Non è stata osservata nessuna risposta confermata.

In generale, l'everolimus è stato tollerato relativamente bene. L'unica differenza tra i due gruppi relativamente agli effetti avversi è stata il dolore. Nel gruppo co-trattato sono stati descritti 2 pazienti con dolore di grado 3 e nel gruppo everolimus da solo sono stati descritti 5 pazienti con dolore di grado 3 e 1 paziente con dolore di grado 4. Inoltre, considerando dove era presente il dolore, non sono stati descritti pazienti con dolore osseo di grado 3 nel gruppo co-trattato e sono stati descritti 5 pazienti con dolore di grado 3 nel gruppo everolimus da solo. Il trattamento con everolimus è durato più a lungo nei pazienti trattati con la combinazione che in quelli trattati col solo everolimus (7,6 vs 3,9 mesi).

Quando è stato terminato lo studio (30 dicembre 2011) erano ancora in trattamento 7 pazienti: 6 nel gruppo everolimus+acido zoledronico e 1 nel gruppo con solo everolimus. La principale ragione per la quale è stato interrotto il trattamento con everolimus è stata la progressione della malattia. Per quanto riguarda l'acido zoledronico una diminuzione della clearance della creatinina o ipocalcemia hanno richiesto una riduzione della dose o la non somministrazione del farmaco per 1 ciclo. Sette pazienti hanno sospeso l'acido zoledronico prima di sospendere l'everolimus: 2 per ipocalcemia sintomatica, 1 per ipocalcemia asintomatica persistente, 5 per riduzione della clearance della creatinina. La mediana dei trattamenti con acido zoledronico è stato uguale a 3. Tre pazienti assumevano acido zoledronico al termine dello studio.

Gli autori commentano che lo studio non è stato pensato per valutare la OS e PFS e dunque non stupisce la mancanza di significatività relativamente alla OS.

Uno studio che ha valutato gli effetti dell'acido zoledronico in pazienti con carcinoma renale ha rilevato che in 12 mesi solo il 22% dei pazienti trattati andava incontro a SRE. Il dato è molto diverso da quello osservato in questo lavoro (60%), ma la proporzione di pazienti che aveva avuto un SRE prima dell'inizio del trattamento è molto più alta in questo studio. Se la terapia con acido zoledronico previene la comparsa delle catastrofiche lesioni ossee, l'aumentata durata del trattamento con everolimus nel gruppo di pazienti co-trattati può derivare dalla prevenzione di questi effetti.

Dal momento che molti pazienti hanno sospeso il trattamento o modificato la posologia dell'acido zoledronico a causa dell'ipocalcemia, gli autori consigliano di utilizzare nei prossimi studi supplementazione con calcio e vitamina D.

Un trial clinico ha dimostrato la superiorità di sunitinib rispetto a everolimus come prima linea di trattamento nei pazienti affetti da carcinoma del rene. Quindi, questo studio ha una limitata applicabilità clinica, almeno relativamente alla prima linea di trattamento. D'altra parte questo studio conferma indirettamente altri studi che hanno dimostrato un aumento significativo della PFS in pazienti trattati con sunitinib o sorafenib quando un bifosfonato veniva aggiunto al trattamento.

Questo studio dimostra che l'aggiunta di acido zoledronico all'everolimus riduce significativamente i livelli dei marker di riassorbimento osseo dovuto alle metastasi tumorali da carcinoma del rene e suggerisce che questo trattamento può prolungare il controllo del tumore.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse. Lo studio è stato sponsorizzato dalla Novartis

Parole chiave: RAZOR, acido zolendronico, carcinoma renale

Riferimenti bibliografici

Broom RJ et al. Everolimus and Zoledronic Acid in patients with renal cell carcinoma with bone metastases: a randomized first-line phase II trial. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2015, Vol. 13, No. 1, 50-8.

Tollerabilità e sicurezza del Souvenaid in pazienti con morbo d'Alzheimer lieve: risultati di un'estensione di studio multicentrico, open-label e della durata di 24 settimane

A cura del Dott. Fausto Chiazza

La progressiva disfunzione sinaptica e la perdita di sinapsi sono fattori presenti dalle prime fasi della malattia di Alzheimer (*Alzheimer's Disease, AD*), e sono fortemente correlati alla perdita di funzionalità cognitive. La disfunzione sinaptica potrebbe essere un utile target per il trattamento dell'AD.

Studi preclinici hanno dimostrato che la somministrazione di una specifica combinazione di nutrienti necessari per la sintesi di fosfolipidi può migliorare la neurotrasmissione e le capacità cognitive. Queste osservazioni hanno portato allo sviluppo di una specifica combinazione di nutrienti denominata Fortasyn® Connect. Questo prodotto contiene precursori e cofattori per la sintesi delle membrane neuronali, ed è progettato per favorire la formazione e la funzionalità delle sinapsi in pazienti con AD. Al fine di verificare l'ipotesi che la somministrazione di queste sostanze nutrienti migliori la funzionalità sinaptica e, conseguentemente, le capacità cognitive nell'AD, è stato sviluppato il Souvenaid® (Nutricia NV, Zoetermeer, Paesi Bassi), che contiene Fortasyn Connect. Il Souvenaid è stato oggetto di 2 studi clinici ("Souvenir I" e "Souvenir II") nei quali ne sono state dimostrate le capacità di migliorare le prestazioni mnemoniche dei pazienti [Scheltens P et al., (2012) *Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: Results from a randomized, controlled trial.* J Alzheimers].

Lo studio è un'estensione open-label (OLE) di 24 settimane dello studio clinico "Souvenir II", progettato per valutare la sicurezza a lungo termine e la compliance al Souvenaid in pazienti con lieve AD. Lo studio ha esplorato, inoltre, l'impatto a lungo termine del Souvenaid sulle prestazioni della memoria.

I criteri di inclusione per questo OLE sono stati gli stessi che erano precedentemente stati utilizzati per lo studio Souvenir II; a seguito del completamento del *trial* clinico, i pazienti che hanno continuato nello studio OLE avevano un assistente responsabile a disposizione, ed entrambi hanno dovuto riconfermare il loro consenso informato scritto.

Tutti i pazienti originariamente assegnati al gruppo attivo (con Souvenaid) o controllo che avevano completato le 24 settimane del Souvenir II, sono stati ammessi a partecipare alle 24 settimane dello studio OLE. Nell'OLE, tutti i pazienti hanno ricevuto il prodotto attivo una volta al giorno sotto forma di una bevanda 125 ml (sapore di vaniglia o fragola). Il prodotto attivo conteneva la combinazione nutrizionale Fortasyn Connect, comprendente 625 mg di uridina monofosfato, 400 mg di colina, 106 mg di fosfolipidi, 1200 mg di acido docosaesaenoico (DHA), 300 mg di acido eicosapentaenoico (EPA), 40 mg di vitamina E, 80 mg di vitamina C, 60 ug di selenio, 1 mg di vitamina B6, 3 ug di vitamina B12, e 400 ug di acido folico, in aggiunta ad altre vitamine, minerali, oligoelementi, e macronutrienti.

Gli *outcomes* primari dello studio OLE sono stati la sicurezza del prodotto e l'aderenza alla terapia. La valutazione della sicurezza ha considerato la registrazione degli eventi avversi lievi e gravi e il monitoraggio dei segni vitali e dei parametri di laboratorio. L'aderenza al trattamento è stata misurata attraverso lo studio di un diario giornaliero redatto dal paziente e controllato dall'assistente, in cui veniva registrato se il paziente avesse assunto il prodotto in studio ogni giorno. Il paziente ha inoltre compilato un questionario di valutazione del prodotto.

All'inizio dello studio OLE, una valutazione MMSE (*Mini-Mental State Examination*) è stata eseguita per la caratterizzazione della popolazione in studio. Tutte le altre caratteristiche dei pazienti sono state ricavate dal Souvenir II. L'esito primario del Souvenir II, il recupero della memoria, è stato considerato come *outcome* esplorativo nell'OLE.

201 pazienti (età media 74,2 anni, punteggio MMSE medio 25,1) hanno preso parte allo studio OLE tra il luglio 2010 e l'ottobre 2011.

Nel 52,2% dei pazienti (105) è stato riscontrato almeno un evento avverso durante le 24 settimane di trattamento. Di questi 57 appartenevano al gruppo controllo del Souvenir II (gruppo controllo-attivo), mentre 48 facevano parte del gruppo attivo (gruppo attivo-attivo). Gli eventi avversi più frequenti nello studio OLE sono stati capogiri / vertigini (4,0%), interventi chirurgici (2,5%), diarrea (2,5%), ipercolesterolemia (2,0%), ipertensione (2,0%), mal di schiena (2,0%), mal di testa (2,0%), e angina pectoris (2,0%). La maggior parte degli eventi avversi riscontrati è stata di lieve o moderata intensità.

La maggior parte degli eventi avversi è stata considerata non correlata (74.1%) o difficilmente correlata (19,6%) all'assunzione di Souvenaid. Perdita di peso (3 casi), flatulenza (2 casi) e anoressia (2 casi) sono stati considerati possibilmente correlati all'assunzione del prodotto.

Eventi avversi gravi sono stati riscontrati in 19 pazienti, ma l'insorgenza di nessuno di questi è stata considerata conseguente all'assunzione del Souvenaid. Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti nelle misurazioni di laboratorio e nei segni vitali.

Nel complesso l'adesione al trattamento durante lo studio OLE è stato del 95,7%, senza differenze significative tra i gruppi di controllo-attivo e attivo-attivo ($p=0,174$). In combinazione con lo studio Souvenir II, nelle 48 settimane di assunzione per il gruppo attivo-attivo, l'adesione è stata del 96,1%. L'elevata *compliance* è stata supportata dai parametri misurati in laboratorio; DHA, EPA e livelli plasmatici di vitamina E sono rimasti su livelli costantemente elevati nel gruppo attivo-attivo e sono significativamente aumentati nel gruppo controllo-attivo nella fase OLE.

Le risposte al questionario di valutazione del prodotto, completato dai pazienti con i loro assistenti, ha indicato che il gusto del prodotto in studio è stato apprezzato.

L'*outcome* primario del Souvenir II, ovvero il recupero della memoria valutato mediante il punteggio del test mnemonico NTB (*Neuropsychological test battery*), è risultato significativamente aumentato nel gruppo attivo rispetto al gruppo di controllo. Nello studio OLE questo miglioramento è continuato nel gruppo attivo-attivo. Il gruppo controllo-attivo ha mostrato un aumento statisticamente significativo del punteggio NTB dopo il passaggio al prodotto attivo con l'entrata in OLE.

Lo studio ha dimostrato che l'uso di Souvenaid è stato ben tollerato e con un profilo di sicurezza favorevole. A ciò è stato associato un continuo miglioramento nelle prestazioni della memoria.

Parole chiave: Souvenaid, Alzheimer Disease, Sicurezza.

Conflitto di interessi: Disegno e condotta dello studio (raccolta, gestione, analisi e l'interpretazione dei dati, e preparazione, revisione e approvazione del manoscritto) sono stati effettuati in collaborazione con lo sponsor, Nutricia Research, per conto di Nutricia Advanced Medical Nutrition. Lo sponsor ha inoltre fornito i prodotti in studio e i finanziamenti per la ricerca e la raccolta dei dati.

Riferimenti bibliografici:

Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Sijben J, Scarpini E, Vandewoude MF, Vellas B, Witkamp R, Kamphuis PJ, Scheltens P. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J. Alzheimers Dis.*, 2015 Jan.

Cefozopran*, meropenem o imipenem-cilastatina versus cefepime come terapia empirica in pazienti adulti con neutropenia febbrile: uno studio randomizzato prospettico multicentrico

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La neutropenia febbrile (NF) è una complicanza comune ma rilevante della chemioterapia per neoplasie ematologiche o solide. Le linee guida sull'utilizzo di antibiotici in questi pazienti sono state aggiornate nel 2010 dall'Infectious Disease Society of America (IDSA), e raccomandano come trattamento di prima linea una monoterapia con cefepime (CFPM), un carbapenemico (imipenem-cilastatina [IMP/CS] o meropenem [MEPM]), o piperacillina/tazobactam. Tuttavia, in Giappone, la dose approvata per questi antibiotici è inferiore e l'intervallo di dosaggio più lungo rispetto a quelli raccomandati negli USA. Le linee guida Giapponesi per la gestione della NF sono state aggiornate nel 2004, e un RCT condotto in seguito ha dimostrato l'efficacia di CFPM utilizzato secondo le raccomandazioni. Studi successivi non hanno mostrato differenze tra l'effetto di panipenem/betamipron o MEPM vs CFPM ma, prima di questo studio, non erano mai stati condotti RCT su cefozopran (CZOP) in pazienti adulti con neutropenia febbrile.

L'obiettivo dello studio era valutare l'efficacia clinica di cefozopran, meropenem e imipenem-cilastatina vs cefepime in pazienti adulti con neutropenia febbrile.

Lo studio randomizzato, multicentrico, in aperto, è stato condotto in 23 sedi in Giappone tra aprile 2006 e marzo 2010. I criteri di inclusione erano: età ≥ 16 anni, neutropenia febbrile, neoplasia ematologica o solida. La neutropenia febbrile era definita da una temperatura ascellare $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ o una temperatura orale $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ e una conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1000 \times 10^6/\text{L}$, in assenza di altri segni di infezione. Sono stati esclusi i pazienti che erano stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali, e quelli considerati a basso rischio dal medico curante. Altri criteri di esclusione erano: identificazione di batteri considerati resistenti al farmaco iniziale prima dell'ingresso nello studio; grave disfunzione cardiaca, epatica o renale; storia di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici; gravidanza o allattamento; coesistenza di infezione attiva al momento dell'ingresso nello studio; ineleggibilità del paziente secondo l'opinione del medico curante. I pazienti che avevano ricevuto profilassi antibiotica, antifungini o antivirali erano arruolabili per lo studio. Non era permessa la somministrazione contemporanea di altri antibiotici, gamma globuline, corticosteroidi, e/o fattori di crescita per granulociti. Tutti i pazienti eleggibili sono stati registrati all'Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases e randomizzati ad uno dei quattro bracci CFPM 2g bid, CZOP 2g bid, IMP/CS 1g bid, o MEPM 1 g bid, stratificati in accordo ad età ($<$ o ≥ 60 anni), ANC alla registrazione ($<$ o $\geq 500 \times 10^6/\text{L}$), e patologia sottostante (leucemia o non-leucemia). L'efficacia della terapia iniziale è stata valutata ai giorni 3-5: se il paziente era diventato afebrile, l'antibiotico veniva somministrato per \geq altri 4 giorni; se la febbre persisteva o recidivava dopo un'iniziale risposta, venivano raccomandati test sierologici per micosi, dosaggio della proteina C-reattiva, emocolture ripetute, e radiografia del torace. Quando la causa della febbre non era nota, se le condizioni generali erano stabili, si proseguiva con l'antibiotico assegnato, mentre in caso di peggioramento era raccomandata la somministrazione parenterale aggiuntiva di un aminoglicoside o ciprofloxacina, e l'efficacia veniva rivalutata dopo 48 ore. Quando la causa della febbre restava indeterminata e le condizioni generali non miglioravano, l'antibiotico iniziale era sostituito con un altro beta-lattamico, e veniva aggiunto un glicopeptide e/o un trattamento antimicotico. Se la causa dell'infezione veniva determinata, l'antibiotico terapia veniva aggiustata in base ai risultati di un antibiogramma. In caso di identificazione di batteriemia o grave condizione associata a severa infezione (es. instabilità emodinamica e meningite), sviluppatasi entro 2 giorni dall'inizio del trattamento, questo poteva essere modificato e i pazienti erano comunque inclusi nell'analisi per-protocol. Nel caso, invece, la terapia venisse modificata per altre ragioni o cause sconosciute, questa era considerata una violazione del protocollo. L'efficacia dell'antibiotico iniziale ai giorni 3-5 è stata valutata con un'analisi per-protocol. La risposta dei pazienti al trattamento era definita da: febbre $< 37.0^{\circ}\text{C}$ per > 1 giorno, associata al miglioramento dei segni clinici di infezione e dei dati di laboratorio; temperatura ascellare stabilmente $< 37.5^{\circ}\text{C}$; o temperatura orale $< 38.0^{\circ}\text{C}$ per sette giorni dall'inizio del trattamento senza modifiche. Qualsiasi condizione che non rispondeva ai suddetti criteri era definita "non risposta". Se il

paziente era andato incontro a decesso causato dalla patologia di base, l'antibiotico iniziale era stato sospeso a causa di eventi avversi, o si era verificata una violazione del protocollo entro i giorni 3-5, il paziente era definito "non valutabile". La risposta complessiva veniva valutata anche al giorno 7, includendo i casi in cui la terapia iniziale era stata modificata. I criteri di risposta erano gli stessi di quelli applicati ai giorni 3-5. Inoltre, si registrava la sopravvivenza al giorno 30. Infine, a partire dall'inizio della somministrazione degli antibiotici assegnati, i pazienti erano monitorati per anomalie cliniche o laboratoristiche, la cui gravità era stabilita in accordo al Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE)⁵ v4.0, e di cui veniva valutata la relazione con il farmaco assegnato.

L'endpoint primario di non-inferiorità era la risposta al trattamento con CZOP, IPM/CS e MEPM vs CFPM al giorno 7, includendo le modifiche alla terapia, nella popolazione per-protocol. Gli endpoint secondari erano i seguenti: 1) confronto della risposta ad ognuno dei tre antibiotici vs CFPM ai giorni 3-5; 2) confronto dell'efficacia tra cefalosporine e carbapenemi al giorno 7; 3) confronto dell'efficacia di ognuno dei quattro farmaci in accordo alla gravità della NF (durata di neutropenia severa [ANC $\leq 100 \times 10^6/L$] e punteggio MASCC**); 4) valutazione della mortalità al giorno 30; 5) analisi batteriologiche; 6) valutazione degli eventi avversi.

Dei 428 pazienti arruolati, 376 hanno ricevuto l'antibiotico assegnato e sono stati inclusi nella popolazione intention-to-treat modificata e nell'analisi degli eventi avversi (CFPM n=93, CZOP n=95, IPM/CS n=94, MEPM n=94). Di questi, 355 sono stati inclusi nelle analisi di efficacia al giorno 7. Dei 21 pazienti esclusi, 8 avevano interrotto la terapia per gli effetti collaterali del farmaco in studio, 6 avevano violato il protocollo, 4 erano deceduti per altre cause, e 3 non avevano una registrazione della valutazione al giorno 7. I tassi di risposta per CZOP (54/90, 60%), IPM/CS (63/88, 72%) e MEPM (60/92, 65%), non erano significativamente differenti rispetto a quelli di CFPM (56/85, 66%; p=0.44, 0.51, e 1.0 rispettivamente); le differenze vs CFPM erano -5.9% (95% IC: -20.1 -8.4) per CZOP, 5.7% (95% IC: -8.1 -19.4), per IPM/CS, e -0.7% (95% IC: -14.6 -13.3) per MEPM, rispettivamente. Solo il braccio IPM/CS era non-inferiore rispetto al braccio CFPM. In base all'analisi intention-to-treat modificata di 376 pazienti, i tassi di risposta erano 60% (56/93), 57% (54/95), 67% (63/94) e 64% (60/94) nei bracci CFPM, CZOP, IPM/CS e MEPM, mostrando lo stesso livello di efficacia e non inferiorità delle analisi nella popolazione per-protocol. Non è stata osservata differenza significativa nell'efficacia dei carbapenemi rispetto alle cefalosporine (65% vs 63%, p=0.37). In base alla valutazione dell'efficacia della terapia iniziale eseguita ai giorni 3-5 nella popolazione per-protocol (n=366), non c'era differenza significativa tra i quattro farmaci. I tassi di risposta di CFPM, CZOP, IPM/CS, e MEP erano rispettivamente 47% (41/87), 39% (36/93), 48% (44/92), e 47% (44/94). Non c'erano differenze significative nei bracci CZOP, IPM/CS, e MEP vs CFPM (p=0.29, 0.97 e 1.0). La stessa tendenza è stata osservata nell'analisi intention-to-treat modificata. I tassi totali di risposta nei pazienti con neutropenia severa >7 e ≤ 7 giorni erano 40% (51/128) vs 48% (114/237) ai giorni 3-5 (p=0.15) e 63% (80/127) vs 67% (151/227) al giorno 7 (p=0.56). I tassi per i pazienti con punteggio MASCC <21 e ≥ 21 erano 38% (61/160) vs 50% (104/209) ai giorni 3-5 (p=0.03) e 60% (91/152) vs 70% (142/204) al giorno 7 (p=0.07), rispettivamente. Nei sottogruppi con neutropenia severa >7 giorni, c'era una differenza significativa di efficacia tra i quattro bracci, sia ai giorni 3-5 (p=0.03) che al giorno 7 (p=0.01); l'efficacia dei carbapenemi era significativamente superiore rispetto a quella dei beta-lattamici di 4^a generazione (52% vs 27% ai giorni 3-5, p=0.006, e 76% vs 48% al giorno 7, p=0.002). Dalle emocolture e/o dai cateteri di 71 pazienti, sono stati isolati 79 ceppi microbici, 63% dei quali (n=50) gram positivi e 37% (n=29) gram negativi. Tre pazienti dei bracci delle cefalosporine erano portatori di batteri gram-negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso. Le analisi di mortalità a 30 giorni sui 355 pazienti valutabili hanno mostrato 12 decessi (CFPM: 4/87, CZOP: 6/87, IPM/CS: 1/89, MEPM: 1/92), correlati all'infezione (n=5), alla patologia sottostante (n=2), a sanguinamento (n=3), a una sindrome da distress respiratorio acuto (n=1), o da cause sconosciute (n=1). Non c'erano differenze nel numero di decessi correlati a infezione tra i bracci trattati con cefalosporine (4/174) e carbapenemi (1/181, p=0.21), sebbene ci fosse una differenza significativa nella mortalità a 30 giorni tra i suddetti bracci (10/174 e 2/181, p=0.02). Per quanto concerne gli eventi avversi, l'incidenza di nausea o vomito era superiore nel braccio IPM/CS (6.4%, n=6) rispetto agli altri tre. Non c'erano differenze nei tassi di interruzione della terapia a causa di eventi avversi (p=0.23).

Gli autori hanno evidenziato una serie di limitazioni dello studio: il dosaggio dei farmaci era inferiore a quello raccomandato nelle linee guida americane, ma corrispondeva a quello

approvato in Giappone; l'endpoint primario è stato valutato includendo le modifiche alla terapia iniziale; gli endpoint di efficacia di ogni antibiotico sono stati valutati nella popolazione per-protocol (tuttavia, nella popolazione intention-to-treat modificata i risultati mostravano la stessa tendenza); è stato raccolto solo un set di emocolture, quindi erano possibili una minor individuazione di patogeni e un tasso maggiore di falsi-positivi.

I risultati dello studio indicano che cefepime, ceftazidime, imipenem-cilastatina e meropenem sono efficaci e ben tollerati come trattamento empirico iniziale della neutropenia febbrile, in pazienti adulti con neoplasia ematologica o solida, utilizzati in accordo alle linee guida Giapponesi, sebbene solo imipenem-cilastatina si sia dimostrato non-inferiore rispetto a cefepime al giorno 7. Sono necessari ulteriori studi sugli antibiotici non approvati per la neutropenia febbrile e per indagare l'emergenza di ceppi batterici antibiotico-resistenti in Giappone.

Parole chiave: neutropenia febbrile, ceftazidime, meropenem, imipenem-cilastatina, cefepime, RCT.

Conflitti di interesse: alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico

Nakane T, Tamura K et al. Ceftazidime, meropenem, or imipenem.cilastatin compared with cefepime as empirical therapy in febrile neutropenic adult patients: A multicenter prospective randomized trial. J Infect Chemother 2015; 21:16-22.

Note

*Ceftazidime è una cefalosporina di quarta generazione, approvata in Giappone per il trattamento di meningite e altre infezioni batteriche, commercializzata da Takeda con il nome Firstein.

**Il punteggio MASCC identifica pazienti neoplastici con neutropenia febbrile, a basso rischio di complicazioni mediche, valutando l'assenza di: sintomi secondari a neutropenia febbrile, ipotensione, malattia polmonare cronica ostruttiva, precedente infezione fungina, disidratazione tale da richiedere fluidi endovena; inoltre si considerano il fatto che il paziente sia a domicilio e l'età <60 anni. Il punteggio massimo è 26, un punteggio ≥21 indica un basso rischio.

§ Il Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE), è un sistema utilizzato per registrare gli eventi avversi insorti durante un trattamento antineoplastico. È costituito da una lista di eventi avversi comunemente incontrati nelle sperimentazioni cliniche in oncologia, accompagnata da una scala di valutazione della gravità, da 1 "lieve" a 5 "morte correlata all'evento avverso".

FOLFIRINOX per il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato: Risultati dello studio AGEO Multicentrico Prospettico Osservazionale

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

L'adenocarcinoma pancreatico (PA) è un tipo di cancro frequente e grave con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 6%. L'unica terapia è rappresentata dalla resezione chirurgica radicale, ma ciò è possibile solo nel 20% dei casi e con un modesto aumento del tasso di sopravvivenza a 5 anni di circa il 10-27% accompagnata da chemioterapia adiuvante.

Il PA localmente avanzato rappresenta circa il 30% dei tumori pancreatici e la sua prognosi è a metà strada tra quella di un PA metastatico ed di un PA operabile. Pertanto la sua definizione rimane controversa poiché i criteri di operabilità differiscono tra i vari centri. Il suo trattamento consiste in chemioterapia palliativa, classicamente con gemcitabina così come avviene per il trattamento del PA metastatico. Il trial ACCORD-11/PRODIGE-4, trial randomizzato di fase III, ha paragonato il regime con FOLFIRINOX (oxaliplatino+irinotecan+leucovorina+fluorouracile) rispetto alla gemcitabina nel PA metastatico. Esso ha mostrato un significativo aumento della sopravvivenza totale mediana (OS) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS), così come un aumento del tasso di risposta. E' stato osservato anche un aumento della tossicità ma il profilo di tollerabilità era accettabile. Tuttavia questo tipo di trattamento non è stato valutato nei pazienti con PA localmente avanzato e non operabile (LAPA).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la tollerabilità e l'efficacia del FOLFIRINOX in pazienti con PA localmente avanzato e non operabile (LAPA), in uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale AGEO (Association des Gastro-Enterologues Oncologues).

Lo studio AGEO, è stato condotto da Febbraio 2010 a Febbraio 2012. Erano arruolati presso gli 11 centri di gastroenterologia oncologica Francesi 77 pazienti con diagnosi istologica di LAPA che ricevevano FOLFIRINOX come terapia di prima linea. Per essere eleggibili i pazienti dovevano avere 18 anni o più, avere un punteggio di Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) pari a 0, 1, 2. La non operabilità era definita in maniera indipendente da ciascun centro. Il FOLFIRINOX era somministrato ogni 2 settimane fino a progressione della malattia, tossicità maggiore o consolidamento del trattamento con radioterapia e/o chirurgia.

I pazienti ricevevano in media un numero di cicli pari a 5 (1-30). Le tossicità di grado 3-4 erano: neutropenia (11 %), nausea (9 %), diarrea (6 %), astenia (6 %) ed anemia (1 %). Una neuropatia sensoriale di grado 2-3 si manifestava nel 25 % dei pazienti. Non erano riportate morti per tossicità e solo il 6 % dei pazienti doveva interrompere il trattamento a causa della tossicità. Il grado di controllo della malattia era pari ad 84 con il 28 % di risposta oggettiva (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Il 75% dei pazienti riceveva una terapia di consolidamento: il 70 % radioterapia ed il 36 % resezione chirurgica con fini curativo. Within the whole cohort, 1-year OS rate was 77 % (95 % CI 65-86) and 1-year progression-free survival rate was 59 % (95 % CI 46-70).

In conclusione First-line FOLFIRINOX for LAPA seems to be effective and have a manageable toxicity profile. These promising results will have to be confirmed in a phase III randomized trial.

Riferimento bibliografico: FOLFIRINOX for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Results of an AGEO Multicenter Prospective Observational Cohort.

L. Marthey, A. Sa-Cunha, J. F. Blanc, M. Gauthier, A. Cuff, E. Francois, I. Trouilloud, D. Malka, J.B. Bachet, R. Coriat, E. Terrebbonne, C. De La Fouchardiere, S. Manfredi, D. Solub, C. Lecaille, A. Thiot Bidault, F. Carbonnel, and J. Taieb.

Efficacia clinica di ganciclovir per via orale come profilassi e trattamento della cheratite da herpes simplex ricorrente

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

La cheratite da herpes simplex - *herpes simplex keratitis* (HSK) causata dal virus herpes simplex (HSV-1), rappresenta uno dei problemi clinici oftalmologici più gravi a causa della sua elevata recidiva e incidenza di invalidità permanente del *visus* per la perdita della trasparenza corneale ed è la causa principale di cecità infettiva nel mondo. Molti studi indicano che HSV stabilisce un'infezione latente a livello dei gangli trigeminali o altri gangli sensori e la diffusione virale ricorrente può portare alla malattia di uno o entrambi gli occhi. L'uso di aciclovir (ACV) a dosi ridotte per via orale può essere utile nella prevenzione della HSK. È stato osservato più recentemente che ganciclovir (GCV) ha un'attività antivirale superiore, un'emivita più lunga ed una minore resistenza farmacologica rispetto ad ACV.

Questo studio condotto in Cina prospettico, multicentrico, randomizzato, a singolo cieco, controllato è stato condotto per valutare l'efficacia clinica di GCV per via orale rispetto ad ACV nel trattamento di HSK ricorrente ed inoltre osservare l'efficacia e la sicurezza di GCV nella prevenzione di HSK ricorrente.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti con diagnosi di HSK ricorrente effettuata presso i dipartimenti di oftalmologia di *EYE e ENT Hospital of Fudan University, Hangzhou First People's Hospital e Nanjing First People's Hospital*, da aprile 2010 a dicembre 2013. La diagnosi di HSK

è stata eseguita con la raschiatura corneale in modo da determinare la quantità di DNA di HSV con il metodo *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR).

I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: il gruppo di controllo negativo (placebo) è stato trattato con GCV gel 0,15% per via topica (1 goccia per volta, 4 volte/die, instillato nella sacca congiuntivale dell'occhio) e fluorometolone gocce 0,1% (1 goccia per volta, 3 volte/die, instillato nella sacca congiuntivale dell'occhio) fino a completa guarigione; il gruppo di controllo attivo ha ricevuto la stessa terapia del gruppo di controllo negativo (per via topica) in associazione a ACV per via orale (400 mg a volta, 5 volte/die per 10 settimane) seguito da ACV per via orale alla dose di 400 mg/2 die per 6 mesi; il gruppo GCV è stato trattato con la stessa terapia del gruppo di controllo negativo in associazione a GCV per via orale (1000 mg a volta, 3 volte/die per 8 settimane). I pazienti inclusi nello studio non dovevano assumere alcun farmaco o antivirali per via sistemica o dovevano sospendere gli antivirali in uso per almeno una settimana; inoltre non dovevano utilizzare altri farmaci antivirali durante lo studio. I pazienti arruolati non dovevano essere affetti da altre patologie oculari ed avere una funzionalità renale normale (valori clearance creatinina ≥ 70 ml/min). Sono state escluse dall'analisi le pazienti gravide o in allattamento ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, polmonare, epatica e renale o storia di diabete e tumori maligni. I pazienti persi al follow-up o che avevano assunto altri farmaci che potevano incidere sulla valutazione dell'efficacia non sono stati selezionati per l'analisi di efficacia. I pazienti che hanno sviluppato gravi reazioni avverse sono stati esclusi dall'analisi statistica di efficacia ma non da quella delle reazioni avverse. Ai pazienti è stata richiesta la storia di patologie oculari e sistemiche e sono stati seguiti prima del trattamento ed alla settimana 1, 2, 4, 6 e 8 dopo il trattamento e successivamente ogni 2 settimane fino a completa guarigione. Inoltre, è stata effettuata la misurazione della pressione oculare ed un attento esame del segmento anteriore utilizzando una lampada a fessura per determinare l'efficacia del farmaco. Tutti i pazienti che ricevevano la terapia per via orale sono stati sottoposti ad esami del sangue e delle urine di routine ed alla valutazione della funzionalità epatica e renale per monitorare gli eventi avversi. La leucocitopenia è stata definita come conta di leucociti $< 3,0 \times 10^9/L$ (esclusi i soggetti con bassi livelli prima del trattamento) e la conta dei leucociti $< 1,0 \times 10^9/L$ è stata considerata come grave riduzione dei leucociti. La riduzione piastrinica è stata definita come conta di piastrine $< 5,0 \times 10^9/L$ (esclusi i soggetti con bassi livelli prima del trattamento) e la conta delle piastrine $< 2,0 \times 10^9/L$ è stata considerata come grave riduzione delle piastrine. In seguito alla guarigione, i pazienti sono stati seguiti ogni 3 mesi per 3-5 anni per valutare la recidiva di HSK. Qualsiasi ricomparsa di HSK riportata dal paziente o durante la visita di follow-up è stata riesaminata con la raschiatura corneale.

Un totale di 173 casi sono stati inclusi nello studio, con 58 nel gruppo placebo, 55 nel gruppo di controllo positivo ACV e 60 nel gruppo GCV. La media follow-up era $32,1 \pm 12,3$ mesi (range: 7-48 mesi). Il periodo di trattamento era rispettivamente di $12,1 \pm 4,3$ e $11,9 \pm 4,0$ settimane per il gruppo di controllo negativo (placebo) ed il gruppo di controllo positivo con ACV ($p=0,991$) ed era più lungo rispetto a quello del gruppo test GCV ($8,6 \pm 2,8$ settimane) con una differenza significativa tra il gruppo GCV ed il gruppo di controllo negativo o positivo ($p=0,000$). Inoltre, l'incidenza di recidiva era maggiore nel gruppo di controllo negativo (47,3%) rispetto al gruppo di controllo positivo ACV (26,7%) ed il gruppo test GCV (17,2%) con una differenza significativa tra i tre gruppi ($p=0,007$), ma nessuna differenza significativa tra il gruppo di controllo positivo ACV e il gruppo test GCV ($p=0,358$). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, solamente un paziente ha sviluppato neutropenia un mese dopo il trattamento con GCV. Non è stata osservata una differenza significativa tra i tre gruppi ($p=0,392$).

In questo studio non sono state osservate differenze significative nel decorso clinico tra il gruppo placebo ed il gruppo ACV, dimostrando che ACV per via orale non ha nessun beneficio per il trattamento di HSK. Comunque, è interessante notare come il decorso clinico nel gruppo GCV (GCV per via orale in associazione all'applicazione topica) sia stato significativamente più breve rispetto al gruppo placebo e ACV, suggerendo che il trattamento con GCV per via orale a breve termine può essere rilevante nel trattamento della cheratite stromale ricorrente e endotelite. Il tasso di recidiva nel gruppo GCV è risultato più basso rispetto al gruppo placebo ma simile rispetto ad ACV, indicando che GCV mostra un'efficacia clinica nella prevenzione di HSK ricorrente almeno uguale ad ACV. Il tasso di drop-out è risultato simile tra il gruppo GCV

ed ACV e più elevato rispetto a placebo, dimostrando una maggiore *compliance* per i pazienti trattati con la formulazione orale.

Questo studio suggerisce che dosi elevate di GCV a breve termine potrebbero ridurre il decorso clinico della cheratite stromale ricorrente ed endotelite ma anche il tasso di recidiva di HSK, che è risultato simile alle basse dosi di ACV a lungo termine.

Parole chiave: ganciclovir, HSK ricorrente, efficacia clinica

Conflitto di interessi: nessuno

Riferimenti bibliografici

Wang X et al. Clinical efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis and treatment of recurrent herpes simplex keratitis. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Jan 5;128(1):46-50.

Morfina versus clonidina per la sindrome d'astinenza neonatale

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Negli Stati Uniti, circa l'1% delle donne gravide usano oppiacei durante la gravidanza e di conseguenza, il numero di neonati che richiedono un trattamento della sindrome d'astinenza neonatale (NAS) aumenta. Tuttavia, non vi è un consenso circa la migliore terapia farmacologica per la NAS, nonostante le raccomandazioni dell'*American Academy of Pediatrics* sull'utilizzo degli oppioidi come terapia di prima linea, esistono differenze di trattamento. L'esposizione prenatale agli oppiacei ha effetti sullo sviluppo cerebrale con riduzione della corticogenesi, della neurogenesi e della sinaptogenesi, con alterazioni dell'ontogenesi dell'asse dello stress e della risposta immunitaria. Studi sull'uomo suggeriscono anche ad una associazione tra l'esposizione prenatale agli oppiacei e la riduzione della circonferenza cranica ed un decremento del volume cerebrale. Il potenziale danno di una continua esposizione agli oppiacei sullo sviluppo cerebrale rappresenta un interessante motivo per la valutazione dell'uso di farmaci non oppiacei come la clonidina, quale alternativa alla terapia con oppiacei. La clonidina è un agonista del recettore α -adrenergico ed ha un effetto inibitorio sul rilascio della noradrenalina nel locus coeruleus; la sua somministrazione riduce l'attività neuronale noradrenergica, diminuendo in tal modo le manifestazioni da astinenza. Sono presenti in letteratura pochi reports sulla terapia con clonidina come singolo farmaco per la NAS ed in un esiguo numero di neonati.

Obiettivo dello studio è stato determinare se il trattamento di neonati affetti da NAS con clonidina si potesse tradurre in un miglioramento della performance neurocomportamentale rispetto alla morfina.

Questo è uno studio pilota randomizzato, in doppio cieco. Dopo aver ottenuto il consenso dei genitori, il trattamento farmacologico è stato iniziato in base al Finnegan scoring system*. Criteri di inclusione: età postnatale di 7 giorni, età gestazionale di 35 settimane, nota esposizione prenatale ad oppiacei (storia materna di consumo di oppiacei e/o test urine positivo per oppiacei durante la gravidanza o durante il parto, riscontro di metaboliti degli oppiacei nelle urine o nel meconio del neonato), esposizione prenatale non nota a cocaina, sintomatica con 3 consecutivi Finnegan score (FS) ≥ 8 valutati dopo 3 ore separatamente o 2 consecutivi FS ≥ 12 , nessun attacco epilettico, nessuna malformazione congenita maggiore, probabilità di sopravvivenza, nessuna instabilità della pressione sanguigna, e nessun'altra condizione clinica in aggiunta alla NAS. Il personale infermieristico è stato istruito a valutare il FS ogni 3 ore dopo l'allattamento. Tutti i neonati hanno ricevuto anche interventi comportamentali. Quando il FS ha incontrato i criteri per il trattamento farmacologico e dopo la firma del consenso dei genitori, i neonati hanno ricevuto il farmaco in studio in base allo schema di randomizzazione (4 per blocco). I neonati randomizzati a morfina, hanno ricevuto una dose iniziale di 0,4 mg/Kg die, suddivisa ogni 3 ore. Il dosaggio è stato aumentato del

25% ogni 24 ore fino a quando i punteggi del FS erano coerenti ed i sintomi controllati, fino ad un dose massima di 1 mg/Kg die. Dopo 48 ore di controllo dei sintomi (FS <8), lo svezzamento è stato iniziato con una riduzione del 10% della dose massima nei giorni successivi. Al raggiungimento della dose minima di 0,1 mg/Kg die, la morfina è stata sospesa e il neonato è stato monitorato per 48 ore e poi dimesso. Se alla dose massima di 1 mg/Kg die non è stato notato nessun miglioramento, è stato aggiunto un secondo farmaco a discrezione del medico. Coloro che sono stati randomizzati al gruppo clonidina hanno ricevuto 5 µg/Kg die suddivisi in 8 dosi (0.625 µg/Kg per dose ogni 3 ore) fino ad una dose massima di 12 µg/Kg die). La clonidina è stata interrotta quando la dose somministrata era <1 µg/Kg die. Tutti i neonati sono stati trattati in un'unità di terapia intensiva neonatale (NICU) con continuo monitoraggio cardiorespiratorio, e misurazione della pressione arteriosa ogni 8 ore. Sono stati prelevati dei campioni di sangue per analizzare le concentrazioni di morfina e clonidina. Un esaminatore ha valutato la performance neurocomportamentale del neonato utilizzando la NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS). La prima valutazione NNNS è stata effettuata da 5 a 7 giorni dopo l'inizio del trattamento. I neonati hanno potuto completare il trattamento farmacologico a casa, ma solo dopo 3 svezzamenti consecutivi avvenuti con successo. I neonati hanno effettuato una visita di controllo dello sviluppo ad 1 anno di età con valutazione fisica e neurologica utilizzando: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Edition III, and Preschool Language Scale, Edition IV. È stato programmato un arruolamento di 12 soggetti. Un addizionale 20% è stato incluso in ciascun braccio di trattamento in caso di interruzioni o qualsiasi altro imprevisto post-arruolamento. Dal settembre 2011 al giugno 2012 sono stati effettuati un totale di 596 ricoveri presso la NICU; 354 erano neonati nati a ≥35 settimane e di questi 88 erano stati esposti ad oppiacei. Hanno necessitato del trattamento 74 neonati di cui 11 avevano iniziato un trattamento nell'ospedale di provenienza, 8 presentavano altre condizioni cliniche e 6 avevano genitori che non potevano essere rintracciati. I genitori di 15 bambini hanno rifiutato di partecipare allo studio. 34 neonati sono stati arruolati nello studio, tuttavia, per 2 neonati è stato stabilito che non presentassero i criteri di inclusione dello studio e un neonato è stato ritirato dallo studio dal medico curante. Quindici bambini sono stati assegnati a ricevere morfina e 16 hanno ricevuto clonidina. I neonati dei 2 gruppi non presentavano differenze significative in termini di peso alla nascita, età gestazionale, punteggio di Apgar ad 1 e 5 minuti, età postnatale e FS prima e dopo l'inizio del trattamento. Nella valutazione della performance neurocomportamentale non sono state notate differenze statisticamente significative negli intervalli tra la media ± DS (deviazione standard) dall'inizio del trattamento farmacologico e la prima somministrazione della NNNS (6,6 ±1,5 giorni per il gruppo morfina e 5,5±2,1 giorni per il gruppo clonidina). Non sono state riscontrate differenze significative nella media tra i gruppi in relazione agli intervalli tra l'inizio del trattamento e la seconda NNNS (28,5 ±16,4 giorni e 24,4±18,9 giorni, rispettivamente per i gruppi morfina e clonidina). La performance neurocomportamentale non ha mostrato differenze tra i gruppi di trattamento alla prima valutazione, eccetto per il punteggio medio sulla letargia che è stato più alto nel gruppo clonidina (5,13±2,12) comparato al gruppo morfina (3,6±1,6). I neonati trattati con morfina non hanno presentato differenze nella loro performance neurocomportamentale dalla prima alla seconda valutazione. Tuttavia, i neonati trattati con clonidina hanno mostrato dei miglioramenti significativi nell'area dell'attenzione, nella manipolazione, nell'eccitazione, nell'eccitabilità e nella letargia. Alla seconda valutazione, i neonati del gruppo clonidina ha presentato dei punteggi significativamente migliori nell'eccitazione e nell'eccitabilità, rispetto ai neonati trattati con morfina. La durata del trattamento è stata significativamente differente tra i 2 gruppi (mediana [range]: 39 [26-89] giorni vs 27,5 [18-107] giorni; P = .02). 2 neonati trattati con morfina hanno completato la terapia prima della dimissione (41 e 31 giorni di trattamento); i neonati rimasti hanno continuato il loro trattamento a casa. La durata media (range) del trattamento a casa è stata di 13,5 (6-71) giorni per il gruppo clonidina, significativamente più breve rispetto al gruppo morfina (26 [16-57] giorni). Nessun neonato ha ricevuto un secondo farmaco. Poiché molti neonati hanno necessitato di incrementi della dose sia di morfina che di clonidina per raggiungere il controllo dei sintomi, per ciascun farmaco è stata determinata la curva ROC. Per la morfina la dose ottimale è stata 0,5 mg/Kg die (equivalente a 0,0625 mg/Kg per dose data ogni 3 ore), per clonidina è stata di 7,5 µg/Kg die (~1 µg/Kg per dose ogni 3 ore). I neonati trattati con morfina sono stati paragonabili a quelli che hanno ricevuto clonidina in termini di punteggi cognitivi, motori e del linguaggio. Anche le misurazioni sulla crescita non hanno

mostrato differenze tra i gruppi. Lo studio presenta delle limitazioni: è uno studio pilota con un piccolo campione e ciò preclude la possibilità di una significatività dell'analisi; non è stata determinata in maniera sistematica l'esposizione prenatale al farmaco utilizzando analisi del meconio; il personale infermieristico è stato formato per la valutazione del FS ma non è stata valutata l'affidabilità dell'osservatore; non è stato incluso un protocollo per il trattamento aggiuntivo; il trattamento è stato continuato dopo la dimissione ma ciò ha comportato uno smascheramento; i genitori sono stati istruiti circa la somministrazione del farmaco al dosaggio indicato nelle schede di trattamento ma rimane il dubbio sulle loro capacità di rilevare cambiamenti nelle manifestazioni di astinenza e quindi la necessità di una visita di follow-up; infine, questi dati preliminari non sono generalizzabili.

I risultati di questo studio suggeriscono che la clonidina possa essere un'alternativa terapeutica favorevole alla morfina come monoterapia per il trattamento della NAS.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interesse.

Parole chiave: clonidina, morfina, NAS, esposizione prenatale gli oppioidi.

Riferimenti bibliografici: Bada HS et al. Morphine versus clonidine for neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):e383-91. doi: 10.1542/peds.2014-2377.

**Finnegan scoring system: sistema di valutazione di neonati esposti a farmaci/droghe in utero e affetti da NA, utilizzato nelle unità di terapia intensiva neonatale. Tale sistema comprende 31 item corrispondenti ciascuno a sintomi e segni frequentemente presenti nella NAS: a ciascun item viene attribuito un punteggio variabile da 0 a 5 a seconda della presenza e gravità di esso nel neonato. Lo score viene misurato 2ore dopo la nascita e poi ogni 4 ore. Se il valore giornaliero ottenuto è elevato (≥ 12 almeno 2 volte in successione oppure ≥ 8 almeno 3 volte in successione) è opportuno iniziare il trattamento e ripetere il punteggio più frequentemente, almeno ogni 2 ore.*

***NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS): scala di valutazione dell'integrità neurocomportamentale del neonato, sviluppata per valutare i neonati ad alto rischio di presentare alterazioni dello sviluppo neurocomportamentale a causa di un'esposizione a sostanze nocive durante lo sviluppo prenatale.*

#Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Edition III: consiste in una serie di misurazioni standard per valutare lo sviluppo motorio, del linguaggio e cognitivo in neonati e bambini tra 0-3 anni. Questi punteggi vengono utilizzati per determinare le performance del bambino rispetto a quelle tipiche sviluppate da bambini della stessa età.

##Preschool Language Scale, Edition IV: è uno strumento psicometrico di diagnostica utilizzato per valutare le competenze linguistiche e di espressione in bambini dalla nascita fino a 6 anni e 11 mesi.

§Curva ROC:(acronimo dei termini inglesi Receiver Operating Characteristics), è una tecnica statistica che misura l'accuratezza di un test diagnostico lungo tutto il range dei valori possibili; misura l'accordo tra il test d'interesse e la presenza/assenza di una specifica malattia e permette anche di identificare il valore soglia ottimale (cioè il valore del test che massimizza la differenza tra i veri positivi e i falsi positivi).

"Nomogramma" per la stima della risposta al trattamento con gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) in termini di emoglobina glicata: risultati di una revisione sistematica e meta-analisi di 98 studi clinici in 24.163 pazienti con diabete mellito di tipo 2

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'obiettivo principale nella gestione del diabete è mantenere i livelli di emoglobina glicata (Hb1Ac) inferiori ai valori di 6,5-7%. Nel caso in cui i livelli di HbA1c superino tali valori, è consigliabile modificare la terapia farmacologica. Il farmaco di prima scelta nel diabete mellito di tipo 2 (DM2) è la metformina, ma vi è ancora incertezza relativamente agli altri farmaci antidiabetici orali da associare alla metformina, qualora quest'ultima non risulti più efficace. Come evidenziato da numerosi *trials* clinici randomizzati e controllati (*randomized controlled trials*, RCTs), gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) determinano un miglioramento del controllo glicemico e, nello stesso tempo, un basso rischio ipoglicemico e uno scarso aumento del peso corporeo. L'uso di tali farmaci è, pertanto, aumentato in maniera costante dal 2005. I dati derivanti dagli RCTs e quelli emergenti dalla pratica clinica quotidiana concordano nel

supportare il buon profilo di efficacia degli inibitori della DPP-4. Ad oggi, non si hanno, tuttavia, stime della risposta in termini di HbA1c al trattamento con i singoli inibitori della DPP-4.

Il presente studio è stato condotto al fine di sviluppare un nomogramma per evidenziare graficamente la variazione dei livelli di HbA1c, in risposta ai diversi inibitori della DPP-4.

Tale studio di revisione sistematica e meta-analisi è conforme alle linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*); le banche dati bibliografiche utilizzate per la ricerca in letteratura sono stati MEDLINE (mediante PubMed), Embase (mediante OVID), Cochrane library, Google Scholar e Clinicaltrials.gov. La ricerca è stata condotta dal 1 Luglio 2013 al 31 Dicembre 2013, mediante l'inserimento di parole chiave, quali "inibitori della DPP-4, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin e diabete di tipo 2". Nell'analisi sono stati inclusi solo i *trials* clinici randomizzati, escludendo, quindi, gli studi osservazionali, di coorte, caso-controllo e *case series*. Inoltre, al fine di valutare le variazioni dei livelli di HbA1c sono stati presi in considerazione solo i *trials* clinici di durata superiore ai 12 mesi. Poiché la relazione tra la riduzione dei livelli di HbA1c, in risposta agli inibitori della DPP-4, e il tempo è pressoché lineare fino alla 52a-54a settimana, negli studi di maggiore durata è stata considerata la differenza tra i valori di HbA1c alla 52a settimana di trattamento e i valori al basale. Sono stati selezionati, inoltre, solo i *trials* condotti su pazienti adulti, di età superiore ai 18 anni con diagnosi di DM2, tra cui donne non gestanti, con almeno 30 pazienti in ciascun braccio di studio, mai trattati farmacologicamente con inibitori della DPP-4, ma solo con metformina o altri antidiabetici orali. Sono stati, inoltre, inclusi solo gli studi clinici randomizzati in cui si è valutato il confronto tra gli inibitori della DPP-4 e placebo o un altro farmaco, escludendo, quindi, gli studi in cui vi era un iniziale trattamento con due farmaci o in cui erano coinvolti sottogruppi di pazienti (es. con danno renale). Dalla meta-analisi sono stati, peraltro, esclusi studi che erano estensioni di precedenti RCTs, studi in cui l'inibitore della DPP-4 era somministrato con insulina e in cui tale trattamento farmacologico prevedeva dosi diverse da quelle approvate in pratica clinica (sitagliptin, 100 mg/die; vildagliptin, 100 mg/die; saxagliptin, 5 mg/die; alogliptin, 25 mg/die; linagliptin, 5 mg/die). In ogni studio che soddisfaceva i criteri indicati, sono stati selezionati solo i bracci dello studio trattati con l'inibitore della DPP-4, escludendo i bracci del placebo o di un altro farmaco di confronto. In ciascuno studio sono state richieste le seguenti informazioni: nome dell'autore, anno di pubblicazione, disegno dello studio e numero di pazienti arruolati nel braccio di studio, tipo di inibitori della DPP-4 e durata del *follow-up*, farmaco di confronto, caratteristiche al basale (età, valore di HbA1c, valore di glicemia a digiuno), analisi statistiche con le quali è stato valutato lo studio.

L'*outcome* primario ha previsto la valutazione della riduzione di HbA1c rispetto al basale, al termine del trattamento o alla 52/54esima settimana in caso di *trials* clinici di lunga durata. Per ciascuno studio sono stati valutati la riduzione di HbA1c ed il suo errore standard (ES). L'eterogeneità è stata valutata attraverso test statistici Q e I ($I^2 < 25\%$ è indice di bassa eterogeneità mentre $I^2 > 75\%$ è indice di elevato grado di eterogeneità), applicando il modello di meta-regressione per l'entità dell'eterogeneità. Attraverso un nomogramma sono stati rappresentati i risultati dell'analisi di meta-regressione e la riduzione dei valori di HbA1c.

Nella fase iniziale della ricerca sono stati selezionati 938 articoli, di cui 810 sono stati reperiti dai *databases* bibliografici e 128 mediante una ricerca supplementare in Google e Google Scholar. Sono stati, tuttavia, scartati 235 non-RCTs e 27 studi di farmacocinetica e farmacodinamica. Dei restanti 200 RCTs, 102 non erano rispondenti ai criteri di inclusione. Alla fine, la meta-analisi ha coinvolto 98 RCTs a 100 bracci. L'*outcome* primario è stata la valutazione della variazione in termini di percentuale di HbA1c in seguito al trattamento con inibitori della DPP-4. La maggior parte degli studi erano sponsorizzati da case farmaceutiche e multinazionali. Gli studi considerati erano stati pubblicati tra il 2005 ed il 2014. Nel dettaglio, 88 studi sono stati condotti in doppio cieco e i restanti 10 studi in aperto. L'insieme degli studi selezionati ha incluso 24.163 pazienti. In 31 studi, i pazienti non erano in terapia farmacologica o comunque avevano interrotto qualsiasi trattamento farmacologico, prima della randomizzazione. Le caratteristiche dei pazienti arruolati nei vari studi erano: età compresa tra i 50 ed i 75 anni, durata degli studi di 12-54 settimane, livelli di HbA1c di 7,2-9,3% e glicemia a digiuno di 170 mg/dl.

Vi erano 26 bracci di trattamento con vildagliptin e 8578 pazienti, 37 bracci di trattamento con sitagliptin e 7716 pazienti, 13 bracci di trattamento con saxagliptin e 2439 pazienti, 13 bracci di trattamento con linagliptin e 3637 pazienti e 11 bracci di trattamento con alogliptin e 1793 pazienti. In tutti i 100 bracci di trattamento, il valore basale medio di HbA1c è stato di 8,05% (64 mmol/mol) e la riduzione di HbA1c rispetto al basale è stata del -0,77% (95% IC -0,82 a -0,72%) con un elevato grado di eterogeneità ($I^2=96%$, Q test $p<0,0001$). La riduzione media assoluta dei livelli di HbA1c rispetto al basale è variata dal -0,55% nel braccio di trattamento con linagliptin al -0,88% nel braccio di trattamento con vildagliptin. Tuttavia, la mancanza di studi *head-to-head* non ha permesso un confronto diretto per una valutazione significativa.

Il modello di meta-regressione, che includeva il valore di HbA1c al basale, l'inibitore della DPP-4 e i livelli di glicemia a digiuno al basale, ha valutato il 58% della varianza complessiva tra gli studi. Dal punto di vista statistico, è stato riscontrato un effetto significativo per ogni covariata e, inoltre, il test congiunto per tutte le covariate è risultato altamente significativo con valori di $p<0,0001$. La varianza residua tra gli studi inclusi nella meta-regressione è stata 0,024, con una eterogeneità residua significativa ($p<0,0001$). Non sono state rilevate interazioni significative tra i 3 parametri inclusi nel modello di meta-regressione. L'errore standard (SE) medio riguardante la riduzione dei livelli di HbA1c è stato dello 0,04% (range 0,02-0,09%). I risultati ottenuti dal modello di meta-regressione sono stati rappresentati graficamente attraverso un "nomogramma", in cui la riduzione assoluta di HbA1c al basale è stata calcolata partendo dal tipo di inibitore della DPP-4, dal valore basale di HbA1c e di glucosio a digiuno.

In conclusione, la valutazione delle variazioni dei livelli di HbA1c nei pazienti diabetici durante un trattamento farmacologico, in particolare con gli inibitori della DPP-4, rappresenta un importante obiettivo sia per i clinici che per i pazienti al fine di raggiungere il target di HbA1c desiderato. Il principale fattore predittivo di risposta al trattamento farmacologico, in termini di variazione di HbA1c, è il livello della stessa al basale, ancor più se si considerano i livelli basali di glucosio a digiuno. Gli altri fattori presi in considerazione nell'analisi non hanno mostrato, invece, alcuna predittività di risposta.

Gli autori della revisione sistematica e meta-analisi sono dell'opinione che le grandi dimensioni dello studio (100 bracci con 24.163 pazienti) e l'ampia distribuzione geografica degli RCTs presi in esame dovrebbero aver fornito stime accettabili di predittività di risposta, in termini di HbA1c, in pazienti diabetici in trattamento con inibitori della DPP-4. Il principale fattore predittivo è stato il valore di HbA1c al basale, il quale ha giustificato il 34% della varianza tra gli studi, fino al 58% se si considera anche il glucosio a digiuno. Tuttavia, il glucosio a digiuno può solo migliorare il valore predittivo di HbA1c al basale, ma non ha rilevanza quando preso singolarmente in assenza dell'HbA1c. Altre variabili (es. età media dei pazienti, precedenti trattamenti orali, durata del follow-up (fino a 54 settimane), valutazione statistica dei risultati) non rappresentarono un fattore predittivo. Poiché gli RCTs spesso non riflettono i risultati della vita reale, al fine di predire nella pratica clinica la risposta (variazione di HbA1c) agli inibitori della DPP-4, si è ritenuto opportuno costruire un "nomogramma" per stimare la riduzione dei livelli di HbA1c al basale. Tuttavia, sulla base dei risultati ottenuti dalla meta-analisi descritta sembra che i fattori predittivi di risposta (livelli di HbA1c) al trattamento con inibitori della DPP-4 derivanti da meta-analisi di RCTs siano simili a quelli emergenti dalla normale pratica clinica. Pertanto, quando si inizia la terapia con un inibitore della DPP-4, il maggiore fattore predittivo di risposta al trattamento è il livello di HbA1c al basale, ulteriormente perfezionato dai livelli basali di glicemia a digiuno. Il nomogramma può, quindi, risultare di utilità per i clinici al fine di prevedere la risposta al singolo inibitore della DPP-4 nella pratica clinica quotidiana.

Parole chiave: HbA1c, DM2, nomogramma, inibitori della DPP-4, studi clinici randomizzati, revisione sistematica e meta-analisi.

Riferimento bibliografico: Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open*. 2015;5(2):e005892.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato supportato dalla Seconda Università degli Studi di Napoli e dall'Associazione "Salute con Stile". Alcuni autori hanno finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

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. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof.Ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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