



## Newsletter numero 182 dell' 01.02.2016

**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

- Studio di coorte decennale sui benefici del carvedilolo, bisoprololo e metoprololo a rilascio controllato od esteso in pazienti in emodialisi con scompenso cardiaco.
- Valutazione comparativa della combinazione tra quetiapina e lamotrigina rispetto alla monoterapia con quetiapina (e acido folico verso placebo) nella depressione bipolare (CEQUEL): un trial randomizzato fattoriale 2x2
- Efficacia di basse dosi di buspirone sul comportamento ripetitivo e restrittivo in bambini piccoli con disturbo dello spettro autistico: uno studio randomizzato
- Il Bevacizumab nel mesotelioma pleurico di nuova diagnosi nello studio MAPS "Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study": un trial randomizzato, controllato aperto di fase 3
- Anastrozolo verso Tamoxifene nella prevenzione del tumore al seno locoregionale e controlaterale nelle donne in post-menopausa con escissione localizzata di carcinoma duttale in situ (IBIS-II DCIS): studio clinico controllato, in doppio cieco e randomizzato
- Danno epatico farmaco-indotto durante il trattamento con farmaci antidepressivi: risultati di AMSP, un programma di farmacosorveglianza
- Un trial clinico dimostra l'efficacia e la sicurezza del chitosano nel ridurre il peso corporeo

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Efficacia della cannula nasale per la somministrazione di ossigeno come preossigenazione aggiuntiva nella gestione delle vie aeree nelle emergenze
- Predittività e sostenibilità dell'implementazione del registro cardiovascolare nazionale (PASSION): un report del Medical Device Epidemiological Network Initiative (MDEpiNet)
- Valutazione dell'accuratezza del monitoraggio continuo della glicemia per via sottocutanea rispetto a quello per via endovenosa in sala operatoria e in Unità di Terapia Intensiva

**Studio di coorte decennale sui benefici del carvedilolo, bisoprololo e metoprololo a rilascio controllato od esteso in pazienti in emodialisi con scompenso cardiaco***A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Lo scompenso cardiaco è una complicanza cardiovascolare molto frequente tra i pazienti ricevuti emodialisi a lungo termine. Le attuali linee guida per la terapia dello scompenso cardiaco, che includono quelle dell' American College of Cardiology Foundation/American Heart Association e della European Society of Cardiology, raccomandano l'uso di ACE inibitori (ACEI) o sartani (angiotensin type II receptor blockers, ARB) come mezzi per migliorare la sopravvivenza generale dei pazienti. È inoltre raccomandato l'utilizzo di carvedilolo, bisoprololo o metoprololo a rilascio controllato od esteso (CR)/(XL) come  $\beta$ -bloccanti in aggiunta ad ACE inibitori o sartani, come farmaci per migliorare i sintomi dello scompenso cardiaco e potenzialmente la sopravvivenza. Nella popolazione generale, le maggiori evidenze di benefici sulla sopravvivenza nello scompenso cardiaco cronico sono del carvedilolo, seguite dal bisoprololo e metoprololo. L'esclusione di pazienti in emodialisi da studi clinici limita le conoscenze disponibili sulla validità dell'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti in questo sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco. Negli ultimi dieci anni, studi osservazionali e retrospettivi si sono focalizzati sull'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti in pazienti in dialisi, ma non specificamente in emodialisi. I risultati di questi studi sono stati però non conclusivi per la mancanza di una randomizzazione e di un controllo sull'estensione della terapia e del conteggio delle effettive dosi di farmaci ricevute. Solo un piccolo studio su 114 pazienti ha mostrato una riduzione di tutte le cause di ospedalizzazione o mortalità nel gruppo di pazienti con scompenso cardiaco trattati con carvedilolo in combinazione con ACE inibitori e da lungo tempo in emodialisi.

Questo studio ha valutato l'efficacia nella pratica clinica del trattamento con 3 differenti  $\beta$ -bloccanti (carvedilolo, bisoprololo e metoprololo a rilascio controllato od esteso) in pazienti in emodialisi da lungo tempo e con scompenso cardiaco di nuova insorgenza.

È stato condotto uno studio retrospettivo di coorte basato sui dati di tutti i pazienti che hanno ricevuto emodialisi tra il 1999-2010 nel registro NHIRD, contenente informazioni su più del 99% delle 23 milioni di persone arruolate nel NHI e del 95% degli ospedali di Taiwan, utilizzando i codici della International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9) per definire le patologie. Questo registro è stato già usato e validato in precedenti studi epidemiologici valutanti condizioni quali l'insufficienza renale acuta e cronica, il diabete mellito, le coronaropatie e lo scompenso cardiaco cronico. Lo studio è stato approvato dalla Joint Institutional Review Board della Taipei Medical University senza necessità del consenso informato perché le informazioni recuperate dal NHIRD sono sconnesse rispetto all'identità della persona analizzata. Per prima cosa sono stati identificati i pazienti in emodialisi a lungo termine che avevano fatto più di 26 sessioni dialitiche. In tutto 74'838 pazienti che hanno ricevuto emodialisi a lungo termine sono stati identificati nel registro tra il 2001-2010, utilizzando i dati del registro NHIRD dal 1999-2010 per la valutazione delle comorbidità e per analisi di follow-up. La coorte ha successivamente incluso i pazienti con scompenso cardiaco di nuova insorgenza dopo avere già iniziato l'emodialisi. Come criteri di inclusione sono stati considerati (1)  $\geq 3$  visite ambulatoriali rilevanti una diagnosi di scompenso cardiaco in 365 giorni o (2) almeno una ospedalizzazione per sopraggiunto scompenso cardiaco. I farmaci testati come beta bloccanti sono stati il carvedilolo, bisoprololo, e metoprololo CR/XL. I criteri di esclusione erano (1) la presenza di scompenso cardiaco prima dell'inizio della dialisi, (2) l'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti per meno di 30 giorni, (3) pazienti che prendevano i  $\beta$ -bloccanti nei 3 mesi prima della diagnosi di scompenso cardiaco, (4) l'utilizzo di altri  $\beta$ -bloccanti e (5) l'assenza di terapia antipertensiva.

Sono stati in questo modo selezionati 2'095 pazienti nel gruppo di studio e 2'340 nel gruppo di controllo. È stato usato il propensity score (PS) per aggiustare ogni eventuale differenza dei pazienti all'inizio della valutazione. Gli score sono stati calcolati con una regressione logistica includente età, sesso, durata della emodialisi al reclutamento, il numero di ospedalizzazioni, il Charlson comorbidity index, tutte le comorbidità, il trattamento all'arruolamento e le procedure cliniche o di laboratorio effettuate.

L'obiettivo primario dello studio era di valutare la mortalità per qualsiasi causa a 5 anni dalla data d'inizio dello scompenso e dall'eventuale inizio di terapia con  $\beta$ -bloccanti.

I gruppi sono stati confrontati con il t-Student test per campioni indipendenti, il test di Pearson  $\chi^2$ , curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e successivamente esaminati con il log-rank test. È stata poi effettuata una regressione ad univariata e multivariata di Cox con e senza aggiustamenti per variabili demografiche, cliniche, procedurali e di medicazioni ricevute. Sono stati considerati significative differenze di  $P < 0.05$  e l'analisi è stata effettuata con SAS 9.3 software (SAS Institute Inc).

In totale 3'400 pazienti in emodialisi da lungo tempo hanno sviluppato scompenso cardiaco e sono stati inclusi nella valutazione del PS, senza rilevare significative differenze dei parametri alla baseline. Tra i pazienti trattati, 1'008 (59.3%) hanno assunto il carvedilolo, 629 (37.0%) il bisoprololo e 63 (3.7%) il metoprololo CR/XL, con dosi medie giornaliere rispettivamente di 16.4, 4.4 e 65.4 mg. Nel periodo di follow-up sono morti 666 pazienti (39.2%) nel gruppo trattato e 918 (54.0%) nel gruppo di controllo. Il gruppo trattato ha mostrato migliore sopravvivenza (log-rank test,  $P < 0.001$ ), confermato per tutti i 3  $\beta$ -bloccanti usati, ma senza mostrare differenze significative di efficacia tra i composti.

Nell'analisi di regressione il gruppo trattato ha mostrato una diminuzione del rischio di mortalità del 20% (hazard ratio [HR], 0.80, 95% CI, 0.72-0.90;  $P < 0.001$ ) dopo aggiustamento per durata di esposizione alla terapia con  $\beta$ -bloccanti o ACE inibitori o sartani.

Le medicazioni utilizzate all'arruolamento erano uguali tra i due gruppi e l'utilizzo di ACE inibitori o di sartani ha migliorato la sopravvivenza se associato ai  $\beta$ -bloccanti. I pazienti nel gruppo di controllo e non trattati con ACE inibitori o sartani sono quelli andati peggio nello studio. L'efficacia del trattamento è stata dimostrata anche ripetendo l'analisi considerando come periodo iniziale della valutazione 30 e 45 giorni dopo la diagnosi di scompenso cardiaco (analisi di sensitività).

Questo studio di coorte ha dimostrato che l'utilizzo di carvedilolo, bisoprololo e metoprololo in pazienti in emodialisi con scompenso cardiaco è associato a miglioramenti della sopravvivenza.

In questo studio non è stato possibile distinguere i pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata da quelli a frazione di eiezione ridotta utilizzando solamente il codice di diagnosi ICD-9, per la mancanza di dati ecografici dettagliati. Il beneficio degli ACE inibitori e dei sartani è stato validato in precedenza per entrambi i sottogruppi di scompenso cardiaco, sia come miglioramenti della performance cardiaca, del rimodellamento, delle ospedalizzazioni e della sopravvivenza. I  $\beta$ -bloccanti hanno invece mostrato miglioramenti di pressione, rimodellamento e riduzione della morte cardiaca improvvisa, ma nessuno studio prospettico o randomizzato ha dimostrato benefici nel ridurre la morbilità e la mortalità nella popolazione generale con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata. Una recente meta-analisi su 21'206 pazienti arruolati in 12 studi clinici ha mostrato una riduzione del 9% di tutte le cause di mortalità (95% CI 0.87 to 0.95) in pazienti con scompenso trattati con  $\beta$ -bloccanti.

In confronto con la popolazione generale, i pazienti in emodialisi hanno però un sistema simpatico più attivato ed una più alta prevalenza di scompenso cardiaco e patologie coronariche. Studi precedenti dello stesso gruppo, includenti 4'771 pazienti in emodialisi con scompenso cardiaco, hanno mostrato i benefici nella sopravvivenza nel gruppo trattato con ACE inibitori o sartani (HR 0.80, 95% CI 0.72-0.89). In precedenza era stato studiato solo il carvedilolo come  $\beta$ -bloccante per dimostrare i potenziali benefici di questa classe di farmaci in pazienti con scompenso cardiaco a ridotta eiezione.

In questo studio l'analisi dei sottogruppi ha mostrato come il beneficio nel ridurre tutte le cause di mortalità con terapia a base di  $\beta$ -bloccanti sia paragonabile a quello ottenuto con ACE inibitori o sartani usati come singoli farmaci. I tre  $\beta$ -bloccanti analizzati potrebbero dunque essere utilizzati come terapia iniziale per pazienti in emodialisi e presentanti scompenso cardiaco di nuova insorgenza. L'effetto dei differenti  $\beta$ -bloccanti nel ridurre la mortalità nei pazienti anziani in emodialisi in base alla loro dializabilità è stato studiato da Weir et al, vedendo risultati migliori con il carvedilolo e bisoprololo, essendo meno eliminati nel corso della dialisi rispetto al metoprololo. Queste differenze non sono state notate in questo studio, forse anche per la differente formulazione di metoprololo utilizzata.

**Parole chiave:** insufficienza renale cronica, emodialisi, scompenso cardiaco e  $\beta$ -bloccanti.

**Conflitto di interessi:** Questo studio è stato supportato da grants del Wan Fang Hospital, della Taipei Medical University, Taipei, Taiwan. Nessuno degli autori ha dichiarato possibili conflitti di interessi.

**Riferimenti bibliografici:**

Tang CH, Wang CC, Chen TH, Hong CY, Sue YM. Prognostic Benefits of Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Controlled Release/Extended Release in Hemodialysis Patients with Heart Failure: A 10-Year Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jan 6;5(1). pii: e002584.

**Valutazione comparativa della combinazione tra quetiapina e lamotrigina rispetto alla monoterapia con quetiapina (e acido folico verso placebo) nella depressione bipolare (CEQUEL): un trial randomizzato fattoriale 2x2**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il disturbo bipolare causa una disabilità a lungo termine e un eccesso di mortalità a causa dei sintomi depressivi e maniacali. Le evidenze su opzioni di trattamenti efficaci a breve e lungo termine sono limitate. Recentemente, l'Istituto Nazionale per la Salute inglese ha indicato la fluoxetina in combinazione con l'olanzapina o la quetiapina come trattamento di prima scelta. Tuttavia, ci sono dati contrastanti riguardo l'uso di antidepressivi come la fluoxetina nel trattamento del disturbo bipolare, in quanto alcuni soggetti non rispondono alla terapia, così come rimane da chiarire la sicurezza a lungo termine delle quetiapina. Inoltre, alcune osservazioni cliniche suggeriscono che l'antiepilettico lamotrigina sia efficace nella prevenzione della ricaduta nella depressione. La lamotrigina è concessa in licenza negli Stati Uniti e nell'Unione Europea per la prevenzione delle recidive nei pazienti con disturbo bipolare di tipo 1 che hanno episodi prevalentemente depressivi, nonostante permangano dei dubbi sulla sua efficacia in regime di monoterapia negli episodi bipolari acuti.

Le monoterapie attuali per la depressione bipolare restano limitate in termini di provata efficacia e tollerabilità, e pertanto combinazioni di trattamenti potrebbero portare a risultati migliori.

Lo studio CEQUEL ha valutato se l'associazione quetiapina + lamotrigina determini un miglioramento dei sintomi depressivi in pazienti con disturbo bipolare nel periodo di 12 mesi, rispetto alla monoterapia con quetiapina.

È stato effettuato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo e per gruppi paralleli nel periodo ottobre 2008 - luglio 2013. Il disegno fattoriale 2x2 ha permesso, inoltre, di valutare se l'aggiunta di acido folico potesse avere qualche efficacia nella depressione unipolare. I pazienti ammessi presentavano un disturbo bipolare di tipo I o II diagnosticato secondo i criteri del DMS-IV<sup>a</sup>, necessitavano di un nuovo trattamento per episodi acuti di depressione, ed avevano un'età superiore ai 16 anni. Inoltre, sono stati inclusi coloro che tolleravano una dose di quetiapina di almeno 150 mg/die, che non sapevano se quetiapina più lamotrigina sarebbe risultata più efficace della monoterapia con quetiapina; con aderenza alla quetiapina > 90% e che non avevano avuto episodi maniacali o misti. I criteri di esclusione erano rappresentati da: precise indicazioni o controindicazioni alla lamotrigina, alla quetiapina o all'acido folico (tra cui la gravidanza e la gravidanza pianificata; i partecipanti con cancro in corso, una diagnosi di condizioni pre-maligne, una storia familiare di cancro o che non erano disposti ad interrompere l'assunzione di integratori di acido folico potevano, se clinicamente possibile, essere randomizzati al braccio lamotrigina/placebo), inizio di uno specifico intervento psicosociale iniziato nelle precedenti 4 settimane (terapia cognitivo comportamentale, gruppi di Psicoeducazione, terapia familiare mirata e interpersonale e socioterapia), o con un appuntamento per un intervento psicosociale prenotato nelle successive 14 settimane. Sono stati esclusi i soggetti giudicati a rischio di episodi maniacali o con diagnosi di schizofrenia, nonché le donne che stavano allattando o che non usavano un adeguato metodo contraccettivo.

Dopo 7-14 giorni di pre-trattamento con quetiapina, i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) alla terapia con lamotrigina 200 mg/die (100 mg/die in concomitanza con valproato e 400 mg/die in caso di assunzione combinata di contraccettivi orali) o placebo. La

dose iniziale di lamotrigina era di 25 mg/die con un aumento graduale fino a 200 mg come da prescrizione della US FDA. I soggetti che non assumevano già acido folico e che non presentavano controindicazioni ad esso sono stati randomizzati separatamente a ricevere acido folico 500 mg/die o placebo. Tutti i trattamenti sono stati continuati per 52 settimane.

La gravità dei sintomi depressivi è stata valutata mediante il Quick Inventory of Depressive Symptomatology—self report version (QIDS-SR16), che è una scala a 16 item che coprono i criteri del DSM-IV per episodio depressivo producendo un punteggio compreso tra 0 e 27, classificati nel seguente modo:  $\leq 5$  nessuna depressione; 6-10 depressione lieve; 11-15 depressione moderata; 16-20 depressione grave;  $\geq 21$  depressione molto grave. I sintomi maniacali sono stati valutati con la scala Altman Self Rating Mania (composta da 5 domande riguardanti stato d'animo positivo, fiducia in se stessi, il sonno, modelli e quantità dei discorsi e attività motoria. Ognuna di queste aree ha cinque risposte che corrispondono ai punteggi da 0 a 4; con 0 corrispondente ad uno stato normale e 4 a pensieri o comportamenti apertamente maniacali). La qualità della vita è stata misurata al basale e dopo 12 e 52 settimane con il EuroQol EQ-5D-3L<sup>b</sup>. I dati per i sintomi e la qualità della vita sono stati forniti dai partecipanti dal sistema True Colours<sup>c</sup>.

Non sono stati consentiti trattamenti aggiuntivi per i sintomi depressivi durante le prime 12 settimane della fase randomizzata. Dopo 12 settimane, potrebbe essere consentito un nuovo trattamento per i sintomi depressivi, se clinicamente appropriato, se una risposta al trattamento assegnato veniva considerata insufficiente o se insorgevano nuovi sintomi.

Tutti i partecipanti hanno seguito un trattamento iniziale di 7-14 giorni con quetiapina in monoterapia per valutarne l'aderenza, studiare le procedure, la tollerabilità e la stabilità dei sintomi. La dose iniziale è stata di 50 mg nei giorni 1 e 2, aumentata a 100 mg nei giorni 3 e 4, 200 mg nei giorni 5 e 6, e 300 mg dal giorno 7. La dose target di quetiapina era di 300 mg, ma in caso di intolleranza, è stata richiesta una dose minima di 150 mg per almeno 3 giorni per poter procedere alla randomizzazione. La quetiapina è stata proseguita alla dose stabilita per tutta la fase randomizzata a meno che non vi erano ragioni cliniche per interrompere il trattamento o il paziente aveva ritirato il consenso.

Modifiche alla dose di quetiapina dopo la randomizzazione sono state considerate non conformi al protocollo e il motivo è stato registrato.

L'endpoint primario riguardava la valutazione del punteggio QIDS-SR16 dei sintomi depressivi a 12 settimane ( $\pm 2$  settimane) dalla randomizzazione. Gli endpoint secondari includevano il miglioramento dei sintomi depressivi a 52 settimane; la percentuale di partecipanti in remissione (QIDS-SR16  $\leq 5$ ) a 12 e 52 settimane; il tempo di nuovo intervento per sintomi depressivi e maniacali; autolesionismo; mortalità; eventi avversi e la qualità della vita correlata allo stato di salute.

Sono stati arruolati 202 partecipanti: 101 sono stati assegnati a ricevere lamotrigina e 101 placebo. Circa  $\frac{3}{4}$  dei soggetti presentavano un disturbo bipolare di tipo I. Nel gruppo placebo era presente un maggior numero di soggetti che facevano uso di antidepressivi rispetto al gruppo lamotrigina, ma un minor numero rispetto ai trattati con acido folico. I dati sono stati normalizzati per questi squilibri.

Il punteggio QIDS-SR16 medio indicava una depressione modesta. La dose modale giornaliera di quetiapina è stata di 300 mg/die.

Dopo 12 settimane, i partecipanti riceventi lamotrigina + quetiapina presentavano un punteggio QIDS-SR16 minore rispetto al placebo (-1,73 punti di riduzione;  $P=0,066$ ). Una differenza simile è stata osservata dopo 22 settimane (-1,87 punti;  $P=0,072$ ). Dopo 52 settimane, si è osservata una riduzione di -2,69 punti nella scala QIDS-SR16 rispetto al placebo ( $P=0,017$ ).

Un maggior numero di soggetti nel gruppo lamotrigina ha raggiunto il punteggio per la remissione (QIDS  $\leq 5$ ) rispetto al placebo dopo 12 settimane [26 soggetti (31%) e 13 soggetti (13%) rispettivamente,  $P=0,026$ ] e dopo 52 settimane [20 soggetti (36%) e 6 soggetti (16%) rispettivamente,  $P=0,012$ ].

I punteggi relativi ai sintomi depressivi sono diminuiti più velocemente nei soggetti trattati con lamotrigina + quetiapina rispetto al gruppo placebo, con una differenza a 12 settimane di -1,40 ( $P=0,066$ ).

150 soggetti sono stati randomizzati a ricevere acido folico a 12-22-52 settimane, il punteggio medio QIDS-SR16 non presentava differenze evidenti rispetto al placebo, anche se l'uso di acido folico sembrava essere associato ad una alterata risposta alla lamotrigina nelle prime 12

settimane. A causa di questa interazione, la stima più affidabile dell'effetto della lamotrigina a 12 settimane è quella effettuata sul gruppo non randomizzato con acido folico (differenza media di -4,14 tra lamotrigina senza acido folico e placebo,  $P=0,004$ ; differenza media di 0,12 tra lamotrigina con acido folico e placebo,  $P=0,931$ ).

Non sono state osservate differenze significative tra i gruppi nelle frequenze di nuovi trattamenti o ricoveri a causa di depressione [31 casi (31%) nel gruppo lamotrigina verso 39 casi (39%) nel placebo,  $P=0,380$ ; 25 (27%) nel gruppo acido folico verso 37 (39%) nel placebo,  $P=0,065$ ].

Nessuna differenza è stata riportata per gli episodi maniacali o misti tra i gruppi di trattamento [9 casi (9%) nel gruppo lamotrigina verso 12 casi (12%) nel placebo,  $P=0,35$ ] o nel gruppo acido folico verso placebo [8 (9%) vs 11 (12%),  $P=0,60$ ]. Un maggior numero di soggetti trattati con lamotrigina ha riportato sintomi maniacali a 12 settimane ( $P=0,012$ ) ma non a 22 e 52 settimane. L'acido folico non ha avuto effetto sul punteggio riguardante gli episodi maniacali.

Durante il follow-up è stato osservato un miglioramento globale della qualità della vita in tutti i gruppi, senza differenze significative. Sono stati riportati 32 eventi avversi gravi in 24 partecipanti: una morte per suicidio nel gruppo acido folico, 18 ricoveri per depressione, mania, o altri disturbi dell'umore in 15 pazienti (6 placebo, 3 lamotrigina, 2 acido folico, 4 acido folico+lamotrigina), 13 ricoveri in 9 partecipanti per altre cause (3 nel placebo, 2 nel gruppo lamotrigina, 1 nel gruppo acido folico e 3 nel gruppo acido folico+lamotrigina). Nessuno di questi eventi è stato considerato correlabile ai farmaci in esame.

Gli eventi avversi non gravi sono stati 17 e hanno portato alla sospensione del trattamento in 17 partecipanti di cui 5 sono stati correlati ai farmaci in esame (1 nel placebo, 2 nel gruppo lamotrigina, 1 dovuto all'acido folico e 1 all'acido folico+lamotrigina). I sintomi includevano nausea, crampi addominali, dolore muscoloscheletrico ed edema. Gli altri 12 eventi non gravi non sono stati correlati ai trattamenti.

Lo studio CEQUEL ha mostrato che la combinazione di quetiapina e lamotrigina nel trattamento del disturbo bipolare migliora sia i sintomi depressivi che la remissione clinica a 12 e 52 settimane, rispetto al placebo, mentre l'acido folico sembra vanificare gli effetti della lamotrigina.

Gli autori riportano alcuni punti di forza dello studio: progettazione in doppio cieco e buoni tassi di ritenzione (> 80%) a 12 settimane; quasi tutti i pazienti arruolati hanno assunto lamotrigina per la prima volta e, quindi, i risultati hanno fornito informazioni su pazienti naive. Tra le limitazioni: elevato tasso di abbandono a 52 settimane, anche se inferiore a quanto spesso osservato.

Il commento che accompagna l'articolo sottolinea come i risultati dello studio CEQUEL necessitino di replica e conferma mediante studi randomizzati controllati e ricerca empirica. Infatti, Malhi commenta come la depressione bipolare sia quasi indistinguibile dalla depressione maggiore e che gli investigatori hanno abilmente sfruttato la sinergia tra quetiapina e lamotrigina che nasce dai loro divergenti, ma complementari, meccanismi d'azione e gli intervalli di tempo distinti necessari ad esercitare i loro effetti. Gli effetti dell'interruzione del trattamento, l'eterogeneità diagnostica e le piccole dimensioni del campione spesso confondono i risultati provenienti da studi sul disturbo bipolare. Queste sono tutte preoccupazioni rilevanti per lo studio CEQUEL, che è inoltre vincolato dalla dipendenza dai self-report per la valutazione dei risultati principali. Tuttavia, quest'ultima è, almeno per due motivi, anche una forza potenziale e forse un vantaggio dello studio. In primo luogo, una autovalutazione da parte del paziente dei propri sintomi rispecchia la pratica del mondo reale, dove i medici dipendono da quello che riferiscono i pazienti. In secondo luogo, con l'avvento delle tecnologie mobili che possono più da vicino e con precisione monitorare e catturare sia le emozioni che l'attività, il self-report rischia di diventare sempre più parte integrante di futuri studi clinici.

**Parole chiave:** quetiapina, lamotrigina, disturbo dipolare, studio randomizzato controllato a disegno fattoriale 2x2.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno ricevuto compensi da aziende farmaceutiche o sono stati loro consulenti.

### Riferimento bibliografico

Geddes, JR, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2016;3: 31–39.

Comment: Malhi GS. CEQUEL the sequel: bipolar disorder combination therapy. *Lancet Psychiatry* 2016; 3:2-3.

### Note

<sup>a</sup> *criteri DSM-IV. Il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) è uno strumento di diagnosi descrittiva dei disturbi mentali. Il suo approccio è quello di applicare la relativa stabilità dell'analisi descrittiva dei sintomi di patologie mediche all'universo dei disturbi mentali. DSM-IV è la quarta revisione di un lavoro di ricerca dell'American Psychiatric Association. Il DSM segue un sistema multiassiale: divide i disturbi in cinque assi, così ripartiti:*

- *ASSE I: disturbi clinici, caratterizzati dalla proprietà di essere temporanei o comunque non "strutturali" e altre alterazioni che possono essere oggetto di attenzione clinica; disturbi clinici che possono essere riconducibili non solo al cervello e al sistema nervoso, ma anche a qualsiasi condizione clinica significativa che il soggetto può avere;*
- *ASSE II: disturbi di personalità e ritardo mentale. Disturbi stabili, strutturali e difficilmente restituibili ad una condizione "pre-morbosa"; generalmente, ma non necessariamente, si accompagnano a un disturbo di Asse I, cui fanno da contesto. Questo asse è divisa in sottoparagrafi corrispondenti ai diversi disturbi di personalità.*
- *ASSE III: condizioni mediche acute e disordini fisici*
- *ASSE IV: condizioni psicosociali e ambientali che contribuiscono al disordine*
- *ASSE V: valutazioni globali del funzionamento*

<sup>b</sup> *EuroQol EQ-5D-3L: strumento standardizzato che consente di misurare lo stato di salute degli intervistati e la loro qualità della vita basato su un questionario semplice e breve costituito da due sezioni distinte: la prima con cinque item riguardanti lo stato di salute corrente dell'intervistato, ciascuno dei quali prevede la possibilità di scegliere un livello di gravità sulla mobilità, la cura di sé, le attività usuali, il dolore e il disagio, l'ansia e la depressione. La seconda sezione include una scala visuoanalogica da 0 (stato di salute peggiore possibile) a 100 (stato di salute migliore possibile) e sulla quale l'intervistato indica il livello percepito del proprio stato di salute.*

<sup>c</sup> *Sistema True Colours: modello per comprendere se stessi e gli altri in base al temperamento personale. I colori di arancio, oro, verde e blu sono utilizzati per differenziare i quattro stili di personalità centrali (Blu: intensità emotiva e sensibilità per i drammi della vita; Oro: valore, stabilità e forza; verde: comportamento razionale e non emotivo nella risoluzione dei problemi; arancio: comportamenti istintivi e a volte irrazionali).*

## **Efficacia di basse dosi di buspirone sul comportamento ripetitivo e restrittivo in bambini piccoli con disturbo dello spettro autistico: uno studio randomizzato**

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il disturbo dello spettro autistico (autism spectrum disorder, ASD) è un disordine del neurosviluppo caratterizzato da deficit dell'interazione sociale e dalla presenza di comportamenti ripetitivi e restrittivi. Le evidenze attuali suggeriscono che il rischio per ASD sia conferito da rare varianti di centinaia di geni che convergono in reti correlate alla segnalazione e allo sviluppo neuronale. Ciò che colpisce è che il 30-50% degli individui affetti mostrano elevate concentrazioni plasmatiche di serotonina. Esistono evidenze nell'uomo e in modelli animali che i meccanismi serotoninergici possono essere influenzati non solo da alterazioni dei recettori e degli enzimi coinvolti nella sintesi/degradazione del neurotrasmettitore, ma anche da vari fattori di rischio genetici e ambientali non direttamente correlati ad esso. A causa dell'importanza della serotonina nello sviluppo cerebrale postnatale, è stato ipotizzato un approccio terapeutico con agonisti serotoninergici in bambini < 6 anni affetti da ASD, in cui la capacità di sintesi cerebrale del neurotrasmettitore è inferiore rispetto al normale. In numerosi piccoli studi, buspirone, agonista parziale dei recettori 5HT<sub>1A</sub> della serotonina, ha dimostrato di essere efficace in bambini autistici di età superiore, con una bassa incidenza di eventi avversi.

Inoltre il farmaco è stato approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento dell'ansia nei bambini, una condizione sempre più riconosciuta come comorbidità dell'ASD.

L'obiettivo dello studio era determinare efficacia e sicurezza di buspirone sui sintomi core dell'autismo e sulle caratteristiche associate, in bambini di età compresa tra 2 e 6 anni affetti da ASD.

Lo studio randomizzato, doppio cieco, è stato condotto da luglio 2009 a gennaio 2013, in 6 centri medici universitari degli Stati Uniti. Sono stati arruolati bambini di età  $\geq 2$  e  $<6$  anni, con diagnosi di ASD in accordo ai criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR), dell'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), e dell'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS).<sup>\*</sup> I criteri di esclusione erano: la presenza o la storia di disturbi neurologici, inclusi disturbi epilettici, fenilchetonuria, complesso sclerosi tuberosa, sindrome di Rett, sindrome dell'X fragile, sindrome di Down, e traumi cerebrali, e altri problemi medici o comportamentali che richiedessero trattamenti attivi sul sistema nervoso centrale. I pazienti venivano esclusi anche in caso di: patologie epatiche o renali; trattamento con farmaci noti per alterare l'attività del CYP3A4; utilizzo di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale nelle 6 settimane precedenti o durante lo studio; pregresso trattamento per periodi  $> 2$  settimane con buspirone o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. I pazienti che prima dell'ingresso nello studio assumevano una dose stabile di melatonina per dormire hanno continuato ad assumerla.

Durante la prima fase dello studio, i bambini sono stati randomizzati a ricevere buspirone idrocloride (Fermion, Espoo, Finlandia) o placebo, dissolti in Orasweet (2.5 o 5.0 mg/mL; Paddock Laboratories Inc, Minneapolis, Minnesota), una volta al giorno per la prima settimana e in seguito 2/die per 23 settimane. Nella seconda fase, anch'essa della durata di 24 settimane, i bambini che avevano ricevuto buspirone hanno continuato con la stessa dose, mentre i soggetti del gruppo placebo sono stati randomizzati ad assumere 2.5 o 5.0 mg di buspirone. In ogni sede, la randomizzazione è stata condotta a blocchi per gruppi di età (da 2 a  $<4$  e da 4 a  $<6$  anni). Le misure di efficacia valutate al basale, a 24 e 48 settimane includevano i punteggi derivati da numerosi test, tra cui ADOS, Vineland Adaptive Behavior Scales-Second Edition, Aberrant Behavior Checklist (ABC), Repetitive Behaviors Scale-Revised (RBS), Sensory Profile Scale, Leiter Parent-Report, e Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale, Modified for Pervasive Developmental Disorders. Il funzionamento cognitivo globale è stato misurato al basale con la Mullen Scales of Early Learning o il Differential Abilities Scales-Second Edition<sup>#</sup>. Il metabolismo del triptofano, valutato mediante tomografia a emissione di positroni (PET) con l'analogo  $\alpha$ [<sup>11</sup>C]metil-L-triptofano (AMT), e le concentrazioni plasmatiche di serotonina sono state utilizzate come predittori dell'efficacia di buspirone. Polso, pressione sanguigna e peso erano misurati ogni mese. Un esame obiettivo è stato condotto al basale, a 4, 24, 28 e 48 settimane. Emocromo, test di funzionalità renale ed epatica, misurazione delle concentrazioni plasmatiche di buspirone e del suo metabolita sono stati condotti a 4, 12, 24, 28, 36 e 48 settimane. Gli eventi avversi sono stati valutati mensilmente con il Safety Monitoring Uniform Report Form, e una volta mediante un'intervista strutturata.

L'*outcome* primario era l'effetto di 24 settimane di trattamento con buspirone sul punteggio totale composito dell'ADOS (ADOS-CTS). Gli *outcome* secondari includevano gli effetti del farmaco su competenze e devianze sociali (ADOS Social Affect [ADOS-SA], Vineland socialization domain, ABC scale II), comportamenti ripetitivi (ADOS Restricted and Repetitive Behavior [ADOS-RRB], RBS, Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale, Modified for Pervasive Developmental Disorders), competenze e devianze linguistiche (Vineland communication domain, ABC scale V), disfunzioni del sensorio (Sensory Profile, Multisensory score), ansia (composito di ABC scale I e Leiter Emotion regulation) e la registrazione degli eventi avversi.

Sono stati arruolati 166 bambini, randomizzati nei tre gruppi di trattamento: buspirone 2.5 mg (n=54), buspirone 5.0 mg (n=55) e placebo (n=57). Il 14% dei partecipanti (n=24) ha interrotto lo studio durante la fase di trattamento (eventi avversi [n=12, 6 nel gruppo placebo, 3 nel buspirone 2.5 mg, 3 nel 5.0 mg], ritiro del consenso [n=3], perdita al follow-up [n=3], assunzione di trattamenti non ammessi [n=2], decisione clinica [n=2], trasferimento [n=1], impegno in termini di tempo [n=1]). Dei 142 partecipanti che hanno completato la prima fase, 138 sono stati randomizzati alla seconda (buspirone 2.5 mg n=69, e buspirone 5.0 mg n=69).



La compliance al farmaco, valutata misurando il volume di farmaco inutilizzato, era 100% per il 61% dei soggetti, tra 90 e 100% per il 27%, tra 80 e 90% nel 7% e <80% nel 4% dei pazienti. Al basale, non c'erano differenze significative tra i tre gruppi in: genere, età, etnia o razza, ADOS, ADI-R, Vineland Adaptive Scale, e Mullen Scales of Early Learning o Differential Abilities Scales-Second Edition. Sebbene sia stato osservato un miglioramento significativo dell'ADOS-CTS nel tempo ( $P=0.002$ ), non c'erano differenze tra i tre gruppi nelle variazioni del punteggio a 24 settimane di trattamento rispetto al basale ( $P=0.400$ ). Lo stesso fenomeno è stato osservato per il punteggio ADOS-SA (rispettivamente  $P=0.006$  e  $P=0.865$ ). Al contrario, il punteggio ADOS-RRB mostrava un effetto *time-by-treatment* significativo ( $P=0.006$ ): i pazienti del gruppo buspirone 2.5 mg avevano un significativo miglioramento a 24 settimane ( $P=0.003$ ), diversamente da quelli trattati con buspirone 5.0 mg ( $P=0.122$ ) o placebo ( $P=0.346$ ). È stato evidenziato un effetto *time-by-treatment* significativo anche per il punteggio totale RBS ( $P=0.017$ ) e il punteggio composito dell'ansia (ABC scale I e Leiter Emotion regulation,  $P=0.041$ ). Nel primo caso, il gruppo 2.5 mg mostrava un miglioramento ( $P<0.001$ ), mentre nei gruppi placebo ( $P=0.197$ ) e 5.0 mg ( $P=0.437$ ) il punteggio non variava significativamente durante il trattamento; nel secondo caso, il miglioramento si osservava nei gruppi 2.5 mg e placebo (rispettivamente  $P<0.001$  e  $P=0.004$ ), ma non nel 5.0 mg ( $P=0.214$ ). Tuttavia, in entrambi i casi, al basale il gruppo 2.5 mg aveva un punteggio significativamente peggiore rispetto agli altri due. Per quanto concerne le altre misurazioni, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi.

La capacità di sintesi cerebrale globale di serotonina e la presenza di foci con elevata captazione di AMT è stata valutata mediante PET in 119 partecipanti. La sintesi variava tra 0.003 e 0.008 g/mL. Nel gruppo 2.5 mg ( $n=39$ ) non c'erano differenze significative tra chi mostrava un miglioramento dell'ADOS-RRB (0.00581 g/mL), e chi non lo mostrava (0.00539 g/mL,  $P=0.399$ ). In 65 bambini sono state evidenziate  $\geq 1$  regioni con aumentata captazione di AMT. Livelli ematici elevati di serotonina ( $>220$  ng/mL) sono stati misurati in 60 soggetti. All'analisi bivariata, il numero di foci con incrementata captazione di AMT nel gruppo 2.5 mg correlava significativamente con il miglioramento del punteggio ADOS-RRB ( $r=-0.38$ ,  $P=0.018$ ,  $n=39$ ), così come le concentrazioni plasmatiche normali di serotonina rispetto a quelle elevate ( $t=2.066$ ,  $P=0.044$ ,  $n=50$ ). All'analisi di regressione multivariata, veniva confermata la predittività del numero di incrementi focali di captazione di AMT ( $P=0.025$ ), ma non quella delle concentrazioni plasmatiche di serotonina ( $P=0.117$ ).

Gli eventi avversi non differivano significativamente tra i gruppi ( $P=0.145$ ), e nella seconda fase di trattamento (settimane 25-48) non differivano tra chi aveva ricevuto il farmaco dall'inizio e chi precedentemente era nel gruppo placebo ( $P=0.600$ ).

Il trattamento con 2.5 mg di buspirone in bambini piccoli affetti da ASD potrebbe essere utile come terapia aggiuntiva per ridurre i comportamenti ripetitivi e restrittivi, in associazione a interventi comportamentali precoci.

**Parole chiave:** disturbo dello spettro autistico; serotonina; buspirone; RCT.

#### Riferimento Bibliografico

Chugani DC, Chugani HT, Wiznitzer M, Parikh S, Evans PA, Hansen RL, Nass R, Janisse JJ, Dixon-Thomas P, Behen M, Rothermel R, Parker JS, Kumar A, Muzik O, Edwards DJ, Hirtz D; Autism Center of Excellence Network. Efficacy of Low-Dose Buspirone for Restricted and Repetitive Behavior in Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Trial. *J Pediatr.* 2015 Dec 23. pii: S0022-3476(15)01444-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.033. [Epub ahead of print]

#### Note

\*ADI-R: è un'intervista finalizzata a ottenere una gamma completa di informazioni per la diagnosi di autismo e per valutare i disturbi dello spettro autistico. Vengono utilizzate le descrizioni raccolte relative al comportamento di un soggetto nell'intero corso della sua vita, affinché sia possibile determinare se il suo percorso di sviluppo e le caratteristiche del suo comportamento soddisfano o meno i criteri della diagnosi di autismo o di DSA. L'ADI-R è rivolto ai genitori o agli educatori di soggetti dalla prima infanzia all'età adulta, con un'età mentale al di sopra dei 2 anni. Si focalizza sull'osservazione sistematica e standardizzata di comportamenti che raramente vengono riscontrati in soggetti non clinici, e principalmente su tre aree del funzionamento: linguaggio e comunicazione; interazione sociale reciproca; comportamenti stereotipati e interessi ristretti.

ADOS: è una valutazione semi-strutturata di comunicazione, interazione sociale, e gioco, per individui in cui si sospetta la diagnosi di autismo o di un altro disturbo pervasivo dello sviluppo. È articolata in quattro moduli, e il soggetto viene valutato attraverso uno solo di essi a seconda del livello di sviluppo linguistico e dell'età cronologica. L'ADOS prevede attività standardizzate che permettono all'esaminatore di osservare la presenza/assenza di comportamenti considerati importanti per la diagnosi di queste patologie.

# Vineland Adaptive Behavior Scales-Second Edition: valutano l'autonomia personale e la responsabilità sociale, attraverso un'intervista semistrutturata rivolta a genitori e caregiver. Permettono di individuare punti di forza e di debolezza del soggetto in specifiche aree del comportamento adattivo, favorendo la programmazione di interventi individuali educativi o riabilitativi. Il comportamento adattivo è misurato da 4 scale, suddivise in 11 subscale: 1) Comunicazione (ricezione, espressione, scrittura); 2) Abilità quotidiane (personale, domestico, comunità); 3) Socializzazione (relazioni interpersonali, gioco e tempo libero, regole sociali); 4) Abilità motorie (grossolane e fini).

Aberrant Behavior Checklist (ABC): sviluppata sotto forma di intervista rivolta al caregiver; la scala elenca 58 item e valuta il comportamento del mese precedente attraverso 5 sottoscale: I) Irritabilità, Agitazione, Urla; II) Letargia, Ritiro Sociale; III) Comportamento Stereotipato; IV) Iperattività, Mancanza di Compliance e V) Linguaggio Inappropriato.

Repetitive Behaviors Scale-Revised: strumento specifico per la valutazione dei comportamenti ripetitivi e restrittivi. Comprende 6 sottoscale: a) comportamenti stereotipati; b) comportamenti autolesivi; c) compulsioni; d) comportamenti ritualistici; e) interessi ristretti e f) resistenza al cambiamento.

Leiter International Performance Scale: completamente non verbale, è un test per la misura del quoziente di intelligenza e dell'abilità cognitiva. Consiste di due batterie standardizzate: 1) Visualizzazione e Ragionamento (VR), 2) Attenzione e Memoria (AM). Sono incluse inoltre quattro scale di livello (per l'esaminatore, per il genitore, di autovalutazione e per l'insegnante), che permettono un'osservazione multidimensionale del comportamento del soggetto.

Mullen Scales of Early Learning: test standardizzato che verifica cinque settori di sviluppo (grande e piccola motricità, ricezione visiva, linguaggio ricettivo ed espressivo).

Differential Abilities Scales-Second Edition: batteria di test cognitivi somministrati individualmente che misurano una serie di abilità, tra cui memoria di lavoro visiva e verbale, richiamo immediato e ritardato, riconoscimento visivo e appaiamento, velocità di processamento e denominazione, processamento fonologico e comprensione di concetti numerici basilari.

### **Il Bevacizumab nel mesotelioma pleurico di nuova diagnosi nello studio MAPS "Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study": un trial randomizzato, controllato aperto di fase 3**

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il mesotelioma pleurico maligno è una forma di cancro molto aggressiva con una prognosi infausta, la cui insorgenza è correlata all'esposizione all'asbesto per motivi professionali. L'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status di valore 1 o superiore ed il genere maschile sono considerati come fattori prognostici negativi. La sopravvivenza globale (OS) media è di 12-36 mesi per la malattia localizzata e di 8-14 mesi per la malattia in fase avanzata. L'attuale terapia standard di prima linea prevede l'utilizzo di cisplatino in associazione con pemetrexed, con una OS di 12.1 mesi paragonata ai 9.3 mesi con solo cisplatino ed una sopravvivenza libera da malattia (PFS) di 5.7 mesi paragonata ai 3.9 mesi con solo cisplatino. Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) svolge un importante ruolo nella fisiopatologia della cellula di mesotelioma ed è considerato un importante mitogeno per tali cellule, pertanto l'utilizzo di molecole anti-angiogeniche, specificamente dirette contro il VEGF, rappresenta un approccio razionale al trattamento del mesotelioma maligno.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia sulla sopravvivenza del bevacizumab in aggiunta alla attuale terapia standard, cisplatino più pemetrexed, come trattamento di prima linea del mesotelioma pleurico maligno in fase avanzata.

In questo studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, controllato, aperto sono stati reclutati, da 73 ospedali francesi, pazienti di età compresa tra i 18-75 anni con mesotelioma pleurico maligno inoperabile, non sottoposti a precedente chemioterapia, con uno stato di Eastern Cooperative Oncology Group performance compreso tra 0-2, con sostanzialmente nessuna

comorbidità cardiovascolare, con almeno una lesione valutabile (effusione pleurica) o misurabile (ispessimento del tumore pleurico) con CT ed un'aspettativa di vita >12 settimane. I criteri di esclusione erano i seguenti: presenza di metastasi nel SNC, uso di farmaci anti-aggreganti (aspirina  $\geq 325$  mg *pro die*, clopidogrel, ticlopidina, o dipiridamolo), farmaci anti-vitamina K a dosi curative, trattamento con eparina a basso peso molecolare a dosi curative e trattamento con FANS. L'outcome primario era la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione intention to-treat (ITT). Gli outcomes secondari erano; PFS, la qualità di vita (QoL) e la sicurezza. I pazienti erano suddivisi, mediante randomizzazione, in due gruppi: il gruppo PCB riceveva i.v. 500 mg/m<sup>2</sup> di pemetrexed, 75 mg/m<sup>2</sup> di cisplatino e 15 mg/kg di bevacizumab, il gruppo PC non riceveva bevacizumab ma solo cisplatino e pemetrexed. I farmaci erano somministrati in cicli di 21 giorni per un totale di 6 cicli, fino a comparsa di progressione o di effetti tossici. In entrambi i gruppi i pazienti ricevevano anche un supplemento di vitamina B12 (1000 µg i.m. ogni 3 cicli) e 400 µg *die* p.o. di vitamina B9 (folato) durante tutto il periodo di trattamento con pemetrexed, iniziando 7 giorni prima del I ciclo e terminando 3 settimane dopo l'ultimo ciclo.

Lo studio è stato eseguito dal 13 febbraio 2008 al 5 gennaio 2014, ha coinvolto 448 pazienti (223 [50%] nel gruppo PCB e 225 [50%] nel gruppo PC). I risultati ottenuti sono i seguenti: la OS è stata significativamente maggiore nel gruppo PCB (media 18.8 mesi [95% CI 15.9–22.6]) rispetto al gruppo PC (16.1 mesi [14.0–17.9]; hazard ratio 0.77 [0.62–0.95];  $p=0.0167$ ). Anche la PFS è risultata significativamente migliore nel gruppo PCB (PFS media 9.2 mesi [8.5–10.5]; 198 [89%] dei 223 sono morti) vs. PC (7.3 mesi [6.7–8.0]; 217 [96%] dei 225 sono morti; ( $p<0.0001$ ). Inoltre, 158 (71%) dei 222 pazienti del gruppo PCB e 139 (62%) dei 224 pazienti del gruppo PC presentavano effetti avversi di grado 3–4. In particolare, sono stati osservati ipertensione di grado 3 o superiore (51 [23%] dei 222 vs 0) ed eventi trombotici (13 [6%] dei 222 vs 2 [1%] dei 224) nel gruppo PCB rispetto al gruppo PC.

In conclusione questo studio ha dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab all'attuale terapia di prima linea con pemetrexed e cisplatino migliora significativamente la sopravvivenza globale (OS) nel mesotelioma pleurico maligno, con effetti avversi di lieve entità.

#### Riferimento bibliografico

Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Molinier O, Corre R, Monnet I, Gounant V, Rivière F, Janicot H, Gervais R, Locher C, Milleron B, Tran Q, Lebitasy MP, Morin F, Creveuil C, Parienti JJ, Scherpereel A; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Dec 21. pii: S0140-6736(15)01238-6.

#### Conflitto di interessi

GZ ha partecipato ai seguenti advisory boards: Roche, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Clovis Oncology, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim e Pfizer ed ha ricevuto un finanziamento per la ricerca dalla Roche.

OM ha partecipato ai seguenti advisory boards: Roche e Boehringer Ingelheim.

JMaz ha ricevuto finanziamenti dalla Roche.

RC ha ricevuto compensi personali, ma non supporto finanziario per la ricerca da: Roche, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca e Amgen.

AS ha ricevuto un finanziamento per la ricerca dalla Roche. Ha partecipato all'advisory board per la Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Seattle Genetics, Roche e AstraZeneca; ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Amgen, Teva, e Roche; finanziamenti per viaggi da Boehringer Ingelheim ed ha ricercatori coinvolti in studi clinici pagati da Celgene, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, MedImmune, Verastem, Pierre Fabre, Clovis, Roche, GlaxoSmithKline, Atex, Lilly, e BI.

VG ha ricevuto compensi personali da Eli Lilly e Roche.

DM-S ha ricevuto compensi personali da Roche, Eli Lilly, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Clovis, Amgen e Boehringer Ingelheim.

LG ha ricevuto finanziamenti, compensi personali e supporto non finanziario da Roche, Eli Lilly, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb e Boehringer Ingelheim.

CA-V ha ricevuto compensi personali da Roche e Eli Lilly durante lo studio e compensi personali da Amgen, Boehringer Ingelheim, Sismex-Inostics, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pfizer e Clovis al di fuori dello studio.

BM ha ricevuto finanziamenti, compensi personali da Roche durante lo studio, finanziamenti per la ricerca ed è un membro del comitato scientifico della Lilly, finanziamenti per la ricerca e compensi personali da Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Chugai.

**Anastrozolo verso Tamoxifene nella prevenzione del tumore al seno locoregionale e controlaterale nelle donne in post-menopausa con escissione localizzata di carcinoma duttale in situ (IBIS-II DCIS): studio clinico controllato, in doppio cieco e randomizzato***A Cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

Il tumore al seno è il più frequente tumore al mondo, con una stima di 1,6 milioni di nuovi casi riportati ogni anno. La percentuale dei tumori diagnosticati come carcinoma duttale in situ (DCIS, ductal carcinoma in situ) sta sostanzialmente aumentando rispetto a qualche decade fa, in seguito all'avvento dello screening mammografico. Approssimativamente si stima che un quinto di tutti i tumori al seno diagnosticati in seguito allo screening sono DCIS. Le strategie di trattamento dipendono molto dal grado istologico, dalle caratteristiche del tumore e dall'estensione della malattia. La maggior parte degli aspetti che riguardano le terapie sembrano essere controversi, come ad esempio la necessità o meno di trattare ogni lesione rilevata allo screening, il tipo di chirurgia, l'uso della radioterapia e di terapia adiuvante endocrina. Il ruolo del tamoxifene è stato studiato in due grandi studi clinici. Nello studio NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-24, tutte le donne che presentavano DCIS erano sottoposte a radioterapia prima di essere randomizzate a ricevere tamoxifene o placebo. Dopo una media di 6 anni di follow-up, il gruppo trattato con tamoxifene mostrava una significativa riduzione del 37% di recidive rispetto al gruppo placebo. Una valutazione retrospettiva dei recettori per gli estrogeni (ER) e dei recettori per il progesterone (PgR) in 732 pazienti mostrava che il tamoxifene riduceva del 51% la possibilità di recidive nelle donne affette da DCIS e ER-positivo. Tuttavia, il beneficio del tamoxifene non era significativo nelle donne affette da DCIS, ma con ER-negativo. Nello studio clinico UK/ANZ DCIS 1578 donne con escissione locale di DCIS erano state randomizzate a ricevere tamoxifene con o senza radioterapia. Dopo una media di 12,7 anni di follow-up, il tamoxifene riduceva significativamente del 29% tutti gli eventi di nuovi tumori al seno, con un impatto importante sulla ricomparsa di DCIS omolaterale e tumori controlaterali, mentre non aveva effetti benefici sulla ricomparsa di tumore omolaterale invasivo. Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione risultano essere più efficaci del tamoxifene nel prevenire le recidive di tumore al seno invasivo in donne in post-menopausa che sono ormone-recettore-positivo. Tuttavia non si hanno dati certi sulla più elevata efficacia di anastrozolo rispetto al tamoxifene in donne ormone-recettore-positivo con DCIS. Sono stati condotti solo due studi clinici molto simili tra di loro. Entrambi confrontavano l'anastrozolo con il tamoxifene in donne in post-menopausa con DCIS ER- o PgR-positivo.

In questo studio gli autori non riportano i risultati dello studio NSABP B-35, ma quelli osservati nello studio IBIS-II DCIS (International Breast Cancer Intervention Study-II DCIS).

Tra il marzo 2003 e il febbraio 2012, attraverso uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo, multicentrico e in doppio cieco, i ricercatori hanno reclutato 2980 donne in post-menopausa con escissione locale di DCIS che erano ER- o PgR-recettore positive. Le pazienti che rientravano nei requisiti di inclusione venivano randomizzate in un rapporto 1:1 per ricevere 1 mg di anastrozolo (n=1471) o 20 mg di tamoxifene (n=1509) per via orale ogni giorno per 5 anni. La randomizzazione è stata stratificata in blocchi (sei, otto o dieci). Tutto il personale, i partecipanti e i medici non conoscevano il tipo di trattamento e solo lo statistico dello studio poteva accedere al tipo di terapia. L'obiettivo primario era la comparsa di recidive, inclusa la recidiva di DCIS e di nuovi tumori controlaterali. Tutte le analisi sono state condotte attraverso il metodo "intention-to-treat" modificato (le donne incluse nello studio erano quelle che venivano randomizzate e non revocavano il consenso dei propri dati; solo 42 pazienti ritirarono il loro consenso) e sono stati utilizzati modelli di rischio proporzionale per calcolare gli hazard ratio e i corrispettivi intervalli di confidenza.

Il valore medio di follow-up era di 7,2 anni e furono registrati 144 casi di recidive tumorali. Considerando le recidive (67 per l'anastrozolo rispetto a 77 per il tamoxifene) non c'era una differenza statisticamente significativa tra tamoxifene e anastrozolo. Lo studio stabiliva la non-inferiorità dell'anastrozolo, ma non la sua superiorità rispetto al tamoxifene (p=0.49). Sono

stati riportati 69 casi di decesso (33 per l'anastrazolo e 36 per il tamoxifene), e in nessuno dei due gruppi è stata identificata una specifica causa di morte. Il numero delle donne che riportavano effetti collaterali era simile sia per il gruppo con anastrazolo (1323 donne, 91%), sia per il gruppo con tamoxifene (1379 donne, 93%). Il profilo tossicologico dei due farmaci differiva, con maggiori fratture, eventi muscoloscheletrici, ipercolesterolemia e ictus con l'anastrazolo e più spasmi muscolari, tumori ginecologici, sintomi vasomotori e trombosi venosa profonda con il tamoxifene.

In questo grande studio di confronto tra anastrazolo e tamoxifene in donne ER- o Pgr-recettore positive e affette da DCIS, è stata dimostrata la non-inferiorità dell'anastrazolo verso il tamoxifene, ma non una efficacia significativamente maggiore, benché si noti una percentuale di recidiva leggermente inferiore con l'anastrazolo. Questo minimo beneficio a favore dell'anastrazolo è supportato da una riduzione maggiore del 27% osservata nello studio simile NSABP B-35, e che risultava essere statisticamente significativa ( $p=0.03$ ). Anche studi clinici in ambito di terapia adiuvante hanno evidenziato una più elevata efficacia dell'anastrazolo e di altri inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene. Inoltre, la riduzione della comparsa di tumori al seno controlaterali corrisponde con i benefici dell'anastrazolo rispetto al tamoxifene osservati nello studio clinico ATAC e rispetto al placebo nello studio clinico IBIS-II. L'efficacia dell'anastrazolo sulle recidive invasive ER- o PgR-recettore positive è stata osservata anche in altre patologie invasive. Da un punto di vista della tossicità del trattamento sono emerse differenze significative tra i due farmaci. Molti effetti collaterali erano gli stessi che si presentavano durante un classico trattamento di tumore invasivo, ma con una maggiore percentuale di fratture e più eventi muscolo-scheletrici per l'anastrazolo, e maggiori eventi tromboembolici venosi, eventi ginecologici e sintomi vasomotori per il tamoxifene. La maggiore incidenza di ictus che si osservava con l'anastrazolo è stata sorprendente, in quanto questo tipo di evento non era stato evidenziato nello studio ATAC (62 infarti con anastrozolo vs 80 con tamoxifene); o nel sottostudio di prevenzione IBIS-II (3 con anastrozolo vs 6 con placebo). Precedentemente è stato riportato che il tamoxifene riduce la comparsa di mal di testa, e ciò probabilmente potrebbe spiegare l'elevata percentuale di questo evento che abbiamo riscontrato nel gruppo trattato con anastrazolo. Tuttavia, sia nello studio ATAC che nello studio IBIS-II era stato riportato un incremento di eventi ipertensivi nel gruppo trattato con anastrazolo. Sebbene nel complesso il numero di recidive era simile, l'incidenza di tumori specifici differiva con il tipo di trattamento. Infatti è stato accertato un aumento da 2 a 3 volte dell'incidenza di tumore endometriale per il tamoxifene, al contrario della riduzione prevista con l'anastrazolo nella popolazione generale, sottolineando la forte dipendenza ormonale di questo tumore. Il tamoxifene non dovrebbe causare tumore delle ovaie e in questo studio probabilmente le differenze derivano da un effetto di prevenzione dell'anastrazolo, come è stato precedentemente riportato nello studio IBIS-II (4 casi con l'anastrazolo e 7 con il placebo) e indirettamente nello studio ATAC (10 con l'anastrazolo e 17 con il tamoxifene), e supportato dall'aumento del rischio associato all'uso di una terapia ormonale per la menopausa. E' stata riportata una riduzione dell'incidenza di tumore al colon-retto nelle donne in menopausa e in terapia ormonale; benché un minimo incremento sia stato osservato nello studio ATAC (39 casi con anastrazolo e 31 con tamoxifene), un rischio minore è stato rilevato nello studio IBIS-II (3 con anastrazolo e 11 con tamoxifene), e per questo il ruolo degli inibitori dell'aromatasi nell'influenzare la comparsa del tumore colon-rettale rimane ancora dubbio. L'impatto maggiore di questo studio risiede nella sua natura internazionale, nell'ampiezza del campione, nel tempo di follow-up e nella raccolta dettagliata dei dati sugli effetti collaterali. Il limite maggiore risiede nella più bassa percentuale di eventi raccolti rispetto a quella che gli autori si aspettavano, e ciò solleva dubbi ulteriori sulla mancanza di significatività di quelle piccole differenze osservate. Inoltre sono stati registrati pochi effetti collaterali non previsti. E' certamente troppo presto per valutare l'effetto di questi trattamenti sulla mortalità e sui lunghi periodi di follow-up, pertanto gli autori sottolineano il fatto che sia necessario pianificare una completa metanalisi di tutti i più importanti endpoints con lo studio B-35.

In conclusione l'anastrazolo rappresenta una valida opzione per le donne in post-menopausa con DCIS ER-positive, e la scelta tra questo farmaco e il tamoxifene probabilmente dipenderà soprattutto dalla presenza di precedenti patologie (come osteoporosi e trombosi venosa), dalla tollerabilità a breve termine (come sintomi muscoloscheletrici, vasomotori e ginecologici) piuttosto che dalla differenza in termini di efficacia.

**Riferimento bibliografico**

Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial.

Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, von Minckwitz G, Eiermann W, Neven P, Stierer M, Holcombe C, Coleman RE, Jones L, Ellis I, Cuzick J; IBIS-II investigators.

Lancet. 2015 Dec 11. pii: S0140-6736(15)01129-0. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0. [Epub ahead of print].

**Danno epatico farmaco-indotto durante il trattamento con farmaci antidepressivi: risultati di AMSP, un programma di farmacosorveglianza**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il fegato, l'organo centrale della biotrasformazione, è particolarmente sensibile alla tossicità correlata alla somministrazione di farmaci per via orale a causa dell'alta concentrazione dei farmaci e dei loro metaboliti nel sangue portale. Tuttavia, nella pratica clinica, è difficile attribuire il danno epatico a un farmaco specifico. La suscettibilità individuale al danno epatico farmaco-indotto (DILI, drug-induced liver injury) dipende da numerosi fattori genetici ed epigenetici che influenzano il verificarsi di effetti avversi epatici. Polimorfismi enzimatici possono determinare un rallentamento o un'interruzione delle funzioni enzimatiche che possono contribuire ad aumentare la tossicità di alcune sostanze. La maggior parte dei farmaci e quasi tutti quello psicotropi è metabolizzata dagli enzimi citocromi CYP450 e sono substrati del CYP2D6, citocromo particolarmente significativo nelle interazioni farmacologiche che risulta ridotto o con attività assente in circa il 5-10% della popolazione caucasica che è quindi più suscettibili a tossicità quando trattata con farmaci psicotropi. L'AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) è un programma di farmacosorveglianza attuato nell'ambito della psichiatria per individuare valutare tempestivamente ADR severe da farmaci psicotropi.

Obiettivo dello studio è stato valutare, attraverso i dati raccolti nel database del programma AMSP, l'aumento degli enzimi epatici con particolare attenzione ai dati sociodemografici e alle manifestazioni cliniche significative così come ai livelli di transaminasi misurati durante il trattamento con antidepressivi (AD) in monoterapia o in terapia combinata.

In questo studio, sono stati analizzati i dati provenienti da 80 centri che hanno partecipato al programma AMSP tra il 1993 e il 2011. Le informazioni sulle ADR severe sono state raccolte utilizzando dei questionari standardizzati. Le ADR severe sono state riportate settimanalmente e in maniera dettagliata per quanto riguarda l'evento avverso, i dati demografici dei pazienti e l'assunzione di farmaci non psicotropi. Dopo attenta valutazione e l'assegnazione del grado di probabilità, i dati sono stati inviati alle autorità competenti. Il sistema di valutazione della probabilità della ADR è costituito da diversi gradi di probabilità: grado 1 ADR possibile, grado 2 ADR probabile, grado 3 ADR definita, grado 4 ADR dubbia. I dati raccolti in questo studio riguardano l'incremento degli enzimi epatici a causa di ADR probabile (grado 2) o definito (grado 3). La raccolta dei dati di ADR è stata effettuata quando il valore degli enzimi epatici (GOT/AST, GPT/ALT, gamma-GT, fosfatasi alcalina) è stato superiore di 5 volte il limite superiore della norma o quando si sono presentati gravi sintomi di clinici e/o colestasi. Soltanto i farmaci prescritti più di 2000 volte nella popolazione in studio sono stati inclusi nell'analisi. Dal 1993 al 2011 il programma AMSP ha permesso di monitorare 390252 pazienti ricoverati in 80 ospedali. Un totale di 184234 pazienti ricoverati sono stati trattati con farmaci AD. In 147 pazienti ricoverati (e 149 casi) è stata osservata una ADR epatica severa (0,08%). In 27 dei 149 casi sono comparsi sintomi clinici (18,1%). La maggior parte dei pazienti ricoverati erano trattati con antidepressivi (56,5%) per depressione. In totale, il 75,9% aveva un'età < 65 anni. I pazienti ricoverati erano prevalentemente di sesso femminile (63,1%). In totale, il 75,2% dei pazienti ricoverati che ha presentato un DILI, soffriva di depressione, seguito dal 9,4% di pazienti affetti da schizofrenia. In 147 pazienti ricoverati (e 149 casi), sono state ritenute responsabili di DILI 19 farmaci singolarmente. Per quanto riguarda le classi di AD, il sottogruppo degli AD triciclici e tetraciclici ha mostrato i profili più sfavorevoli in termini di

DILI, mentre il sottogruppo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) aveva il tasso più basso di DILI. Per quanto riguarda i singoli farmaci, mianserina, agomelatina, e clomipramina hanno mostrato le più alte frequenze di DILI (0,36%, 0,33% e 0,23%, rispettivamente). Escitalopram, citalopram, e fluoxetina sono stati i migliori. Trazodone, gli SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina), e i NaSSA (antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici) hanno ottenuto risultati simili. In 104 dei 149 casi, gli AD sono stati imputati di essere gli unici responsabili di DILI, per 96 casi registrati è stato imputato solo un AD, e per 8 casi sono stati imputati 2 o più AD in combinazione. Sono state riscontrate differenze nei dosaggi mediani fra i farmaci ritenuti responsabili di DILI e quelli dei pazienti ricoverati trattati con AD. Escitalopram, citalopram e sertralina sono stati prescritti al doppio del dosaggio rispetto a tutti i pazienti ricoverati in cui è apparso il DILI ed anche tra gli SNRI e i NaSSA, i dosaggi sono risultati più elevati. La combinazione di classi di farmaci più diffusa è stata quella tra una delle classi di AD e gli antipsicotici (AP), in 31 casi in studio. Il primo farmaco implicato in DILI è stata l'olanzapina (6 casi), seguita da clozapina (3 casi), e da altri AP ritenuti responsabili in solo 1 o 2 casi e poi sono stati considerati i farmaci anticonvulsivanti in associazione ad AD (7 casi). L'acido valproico è stato ritenuto responsabile in 3 casi di DILI, seguito da carbamazepina, galantamina, pregabalin, e lamotrigina, implicati in un solo caso ciascuno. Duloxetina, clomipramina, e paroxetina sono risultati i principali responsabili di valori elevati di GPT, mentre mirtazapina ha influenzato i valori di GPT minimi. Duloxetina e clomipramina hanno dato i risultati peggiori in termini di valori di GOT mentre la mirtazapina ha dimostrato ancora una volta di influenzare meno i valori di GOT. Per quanto riguarda la gamma-GT, duloxetina ha dato i valori migliori, mentre trimipramina, clomipramina e venlafaxina hanno determinato maggiormente un aumento dei valori di gamma-GT. La durata del trattamento quando si è verificato un DILI è stata differente tra gli antidepressivi; mianserina è stata assunta per 22 giorni in media, mentre mirtazapina per 40 giorni. Trimipramina è stata assunta per il più lungo lasso di tempo con 43,8 giorni in media fino a quando si è verificato il DILI. La bilirubina è stata riscontrata elevata in 5 su 149 casi. Per i pazienti ricoverati senza preesistente danno epatico, i valori medi massimi di gamma-GT, GOT e GPT sono stati 240, 202, e 285 U/L, rispettivamente, quando il DILI è stato diagnosticato. Per i casi con danno epatico noto i valori massimi di gamma-GT, GOT e GPT sono stati di 525, 402, e 564 U/L, rispettivamente, indicando che tali valori erano più che raddoppiati nei casi con danno epatico preesistente rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale al momento della comparsa del DILI. In questo studio i fattori di rischio sono stati documentati nel 57% dei casi (85 su 149 casi). La presenza di preesistente danno epatico è stato il fattore di rischio di gran lunga più comune (59 casi), seguito da abuso di sostanze, principalmente alcool (20 casi). Inoltre, una predisposizione a reazione avversa si è verificata in 10 casi. I sintomi clinici più comuni sono stati nausea, affaticamento, perdita di appetito e dolore addominale. Un totale di 27 pazienti ricoverati hanno mostrato sintomi clinici, mentre nella maggior parte erano assenti. In 8 casi, il trattamento con AD è stato mantenuto ma il dosaggio ridotto, mentre in tutti gli altri casi è stata valutata la sospensione del farmaco dopo il DILI; in 55 casi il DILI è scomparso completamente, mentre in 85 casi è migliorato. Per 9 casi il decorso non è noto. Durante lo studio si è verificato un solo caso di insufficienza epatica acuta in una donna di 20 anni con preesistente danno epatico indotto da un sovradosaggio di paracetamolo. Lo studio presenta alcune limitazioni; in primo luogo i risultati dello studio riflettono dati ottenuti da pazienti ricoverati che sono più suscettibili a patologie più severe e che presentano un più alto dosaggio di antidepressivi o politerapie rispetto a pazienti non ricoverati. In secondo luogo, il riscontro di DILI è stato dipendente dall'incremento dei valori di transaminasi e quindi correlato a esami del sangue che sono stati effettuati al ricovero ma non in laboratori standardizzati dopo la dimissione ospedaliera; questo ha potuto influenzare il riscontro di DILI soprattutto nei casi asintomatici. Inoltre, il programma AMSP si è focalizzato solo su ADR severe con incremento degli enzimi epatici 5 volte il limite superiore della norma e questo ha portato un tasso di incidenza di DILI inferiore rispetto ad altri studi che hanno utilizzato limiti di 2 o 3 volte superiori. Infine, non è possibile escludere ulteriori *bias* a causa della natura dei programmi di sorveglianza.

I risultati di questo studio suggeriscono che i farmaci SSRI sono meno coinvolti rispetto agli altri antidepressivi esaminati nel determinare un danno epatico farmaco-indotto, specialmente

in pazienti con insufficienza epatica già preesistente.

**Conflitto di interesse:** il programma AMSP ha ricevuto finanziamenti da diverse compagnie farmaceutiche e da 3 associazioni no-profit locali.

**Parole chiave:** ADR, antidepressivi, farmacovigilanza.

**Riferimenti bibliografici:** Friedrich ME et al. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 Dec 30. pii: pyv126. doi: 10.1093/ijnp/pyv126. [Epub ahead of print]

## Un trial clinico dimostra l'efficacia e la sicurezza del chitosano nel ridurre il peso corporeo

A cura della Dott.ssa Lara Testai

Il chitosano è una fibra ottenuta dalla cuticola dei crostacei e dalla parete cellulare dei funghi, spesso impiegata per ridurre l'assorbimento dei grassi della dieta e quindi per controllare il peso corporeo. Infatti la sua natura cationica fa sì che il chitosano si leghi alle cariche negative delle molecole lipidiche riducendo il loro assorbimento gastro-intestinale, tanto che si ipotizzano anche proprietà ipo-colesterolemiche; tuttavia, nonostante siano stati eseguiti diversi trial clinici per valutare la sua efficacia, al momento i risultati sono discordanti tra loro.

Obiettivo del trial clinico randomizzato controllato era valutare l'efficacia e la sicurezza del chitosano (somministrato alla dose di 2.5g/die) rispetto al placebo nella riduzione del peso corporeo in assenza di restrizioni dietetiche dopo 45 e 90 giorni di trattamento.

Lo studio multicentrico, eseguito in 4 ospedali indiani, prevedeva l'arruolamento di 102 soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni, con indice di massa corporea (BMI) tra 26 e 35, che non avevano avuto storia di interventi chirurgici nei 6 mesi precedenti, di riduzione della massa grassa nell'ultimo anno, iniezioni sottocutanee di derivati eparinici nel mese precedente e in terapia con dosaggi stabili di farmaci come metformina, pioglitazone o analoghi.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati in doppio cieco nei due gruppi, trattamento con chitosano e trattamento con placebo, in rapporto 2:1. Quindi a ciascun paziente è stata assegnata una bottiglietta contenente 75 capsule di KiOnutrimeCsG (contenente 500 mg di chitosano) o 500 mg di cellulosa e sono stati istruiti ad assumere 15 minuti prima dei pasti 1 capsula la mattina, due capsule a pranzo e due capsule a cena. Ogni 15 giorni, quando i pazienti dovevano recarsi in ospedale per avere una nuova bottiglietta, veniva valutata la compliance, sulla base di un diario da loro compilato ed eventuali variazioni delle loro abitudini alimentari. Inoltre, ad ogni visita veniva consegnato ai pazienti un questionario da compilare (SF-36), dove erano presenti vari score raggruppati in aspetti fisici e mentali, che servivano ai medici per valutare eventuali miglioramenti nella qualità della vita dei pazienti.

Lo studio prevedeva che ogni paziente fosse visitato il 45esimo giorno (follow up visit) ed il 90esimo (end of study visit), per valutare gli end points dello studio: 1-riduzione del peso corporeo, 2-variazione della composizione corporea (BMI; massa muscolare e distribuzione della massa grassa), valori antropometrici, livelli ematici di emoglobina glicata e parametri lipidici (trigliceridi, LDL, HDL, VLDL), 3-sicurezza del preparato, sulla base di una valutazione clinica obiettiva e di reazioni avverse eventualmente riportate dal paziente.

Gli autori riportano che degli 86 soggetti che completavano lo studio, quelli appartenenti al gruppo trattato con chitosano mostravano una riduzione del peso corporeo di  $1.78 \pm 1.37$  Kg al 45esimo giorno e di  $3.10 \pm 1.95$  Kg al 90esimo; tali valori risultavano significativamente diversi dal baseline e da quelli osservati nel gruppo placebo (nel quale la riduzione era di  $0.31 \pm 1.30$  e  $0.33 \pm 1.51$  kg, rispettivamente).

La valutazione degli end points secondari rivelavano una significativa riduzione di BMI, del grasso corporeo, grasso viscerale, massa muscolare, dei parametri antropometrici e dei valori di emoglobina glicata rispetto al baseline; tuttavia, nessuno di essi era risultato statisticamente



diverso dal gruppo placebo. Nessuna variazione significativa era invece osservata per i parametri lipidici, sebbene i livelli di HDL fossero leggermente aumentati per tutto il periodo del trattamento con chitosano.

La riduzione del peso corporeo riscontrata nel gruppo trattato con chitosano si rifletteva sul miglioramento della qualità della vita, come emerso dall'analisi del questionario, infine tutti gli eventi avversi registrati erano di media entità e non sempre correlati al trattamento con chitosano.

Gli autori concludono che le capsule di KiOnutrimeCsG, contenenti chitosano di derivazione funginea, possono ridurre il peso corporeo di oltre 3 kg in 90 giorni, senza dover modificare lo stile alimentare. Le ragioni dei risultati contrastanti degli altri studi pubblicati in precedenza potrebbero risiedere da una parte nell'inadeguato dosaggio di chitosano o comunque nell'errata modalità di assunzione del preparato. Il chitosano infatti andrebbe assunto da 15 a 60 minuti prima dei pasti, così da consentire alla fibra una soddisfacente dissoluzione nello stomaco. Un'altra causa potrebbe essere la variazione nell'intake calorico durante lo studio, che potrebbe essere responsabile di un'errata interpretazione dei risultati.

Il chitosano ha dimostrato ridurre il peso corporeo medio fino a 3 kg durante i 90 giorni del periodo di studio, con un miglioramento della composizione corporea, dei parametri antropometrici e del HbA1C.

#### **Riferimento Bibliografico:**

Trivedi VR, Satia MC, Deschamps A, Maquet V, Shah RB, Zinzuwadia PH, Trivedi JV. Single-blind, placebo controlled randomised clinical study of chitosan for body weight reduction. *Nutr J.* 2016 Jan 8;15(1):3. doi: 10.1186/s12937-016-0122-8.

**Parole chiave:** chitosano, riduzione peso corporeo, indice di massa corporea, fibra di origine funginea.

---

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

#### **Efficacia della cannula nasale per la somministrazione di ossigeno come preossigenazione aggiuntiva nella gestione delle vie aeree nelle emergenze**

*A cura delle Dott.sse Eleonora Veglia e Arianna Carolina Rosa*

I dispositivi medici comunemente usati per la preossigenazione delle vie aeree nelle emergenze includono la maschera facciale con *reservoir* e la maschera facciale con valvola non *rebreathing*. Questi dispositivi però sono difficili da mantenere durante la gestione delle vie aeree in emergenza (a causa, ad esempio, di danni facciali o di agitazione), con la possibile compromissione della preossigenazione. Questo spinge alcuni clinici ad utilizzare in aggiunta una cannula nasale ad alto flusso per la somministrazione di ossigeno. Sebbene teoricamente la supplementazione di ossigeno con cannula nasale per la preossigenazione prima della gestione delle vie aeree in emergenza incrementi la veicolazione dell'ossigeno, tuttavia non esistono in letteratura evidenze sperimentali di tale efficacia.

Lo studio, randomizzato, cross-over, condotto su volontari sani, ha avuto lo scopo di valutare l'efficacia della supplementazione di ossigeno con cannula nasale nella preossigenazione, così da simulare la gestione delle vie aeree in emergenza, con o senza perdita della maschera facciale.

Nello studio sono stati arruolati volontari sani appartenenti allo staff delle sale operatorie, del reparto di emergenza e del reparto di terapia intensiva del St George Hospital, Sydney (Australia). Criteri di esclusione sono stati: presenza di malattie cardiache o respiratorie; uso di farmaci per il sistema cardiovascolare o respiratorio, inalatori inclusi; gravidanza; esposizione alla bleomicina o all'amiodarone; irtutismo facciale o danno facciale precedente

che potesse in qualche modo influenzare la tenuta della maschera. Ai volontari di sesso maschile è stato richiesto di sbarbarsi accuratamente il giorno stesso del test.

Tutti i partecipanti sono stati innanzitutto randomizzati a maschera facciale con reservoir e maschera facciale con valvola non rebreathing, e quindi sottoposti in ordine random alle seguenti quattro differenti prove di preossigenazione: (i) maschera da sola, (ii) maschera da sola con simulazione di perdita, (iii) maschera e cannula nasale, (iv) maschera e cannula nasale con simulazione di perdita.

In entrambi i casi, maschera facciale con reservoir o maschera facciale con valvola non rebreathing, il flusso di ossigeno è stato impostato a 15 l/min. Il flusso di ossigeno della cannula nasale è stato impostato a 10 l/min. La perdita della maschera è stata simulata con due pezzi di tubo nasogastrico da 16-French inseriti sotto i due lati della maschera all'altezza del labbro superiore per creare una omogenea alterazione dell'adesione della maschera.

La capnometria è stata utilizzata come outcome primario misurando la concentrazione di ETO<sub>2</sub> e alla fine di ogni condizione di preossigenazione.

Sono stati arruolati 60 soggetti: 30 randomizzati a maschera facciale con reservoir e 30 a maschera facciale con valvola non rebreathing. I due gruppi sono risultati omogenei per indice di massa corporea e per sesso, ma nel gruppo maschera facciale con reservoir l'età media è risultata più bassa.

In assenza di perdita della maschera, l'ETO<sub>2</sub> è risultata simile tra la maschera facciale con reservoir e la maschera facciale con reservoir in presenza di cannula nasale (media 79% vs 75%; differenza -3%; 95% CI -8% - 1%). In presenza, invece, di perdita della maschera l'ETO<sub>2</sub> è risultata più alta quando alla maschera facciale con reservoir è stata aggiunta la cannula nasale (media 66% vs 41%; differenza 25%; 95% CI 21% - 29%). Inoltre, l'ETO<sub>2</sub> è risultata maggiore per la maschera facciale con valvola non rebreathing in presenza di cannula nasale, rispetto alla sola maschera (media 67% vs 52%; differenza 15%; 95% CI 12% - 18%) anche in caso di simulazione di perdita della maschera (media 65% vs 48%; differenza 17%; 95% CI 13% - 20%) di perdita.

Gli autori dichiarano tra i limiti dello studio, la scelta di misurare la ETO<sub>2</sub> con metodo del respiro singolo; la simulazione artificiale, sebbene standardizzata, della perdita di adesione della maschera; l'arruolamento di volontari sani rispetto alla valutazione di efficacia nella pratica clinica.

In conclusione, sebbene l'aggiunta di una cannula nasale per la somministrazione di ossigeno non sia superiore alla maschera facciale con reservoir quando questa aderisce perfettamente, ne migliora, comunque, l'efficacia in caso di perdita della stessa. Inoltre, l'uso della cannula nasale migliora l'efficacia della preossigenazione della maschera facciale con valvola non rebreathing indipendentemente dalla presenza o meno di perdite. Pertanto, l'uso della cannula nasale per la somministrazione di ossigeno risulta utile per la preossigenazione prima della gestione delle vie aeree nelle emergenze.

**Parole chiave:** dispositivi medici, cannula nasale, maschera di ventilazione

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Riferimento bibliografico:**

Hayes-Bradley C. et al., Efficacy of Nasal Cannula Oxygen as a Preoxygenation Adjunct in Emergency Airway Management. *Annals of Emergency Medicine*, 2015 Dec 31. pii: S1569-1993(15)00103-4. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.11.012

**Predittività e sostenibilità dell'implementazione del registro cardiovascolare nazionale (PASSION): un report del Medical Device Epidemiological Network Initiative (MDEpiNet)**

A cura del Dott. Dario Botti

Il network MDEpiNet fa parte di una partnership pubblico-privata che include la *Food and Drug*

*Administration* e il Centro per i Dispositivi e la Salute Radiologica (CDRH), insieme ad altri partner privati. La missione e gli obiettivi di questa partnership sono focalizzati all'implementazione della valutazione dei dispositivi medici e alla realizzazione di un'infrastruttura, di concerto con l'applicazione di un approccio analitico volto a definire il rapporto rischio/beneficio dell'utilizzo di un dispositivo medico, bilanciando l'evidenza *pre-* e *post-marketing* per migliorare l'*outcome* di utilizzo nei pazienti.

L'articolo ha lo scopo di presentare le vie di sviluppo del programma PASSION, sponsorizzato da MDEpiNet allo scopo di dimostrare come un registro dei dispositivi medici possa colmare le lacune di evidenza per i dispositivi medici durante il loro ciclo vitale.

Il progetto per il *network* MDEpiNet servirà a riempire eventuali gap, sviluppare *dataset* e approcci metodologici innovativi per condurre studi analitici robusti, il tutto per migliorare la sicurezza d'uso e l'efficacia dei dispositivi medici, in un'ottica che investe tutta la vita e la durata del dispositivo. *Report* di *follow-up* da parte di questi gruppi di lavoro sono previsti dal 2015 in poi.

Gli obiettivi sono migliorare l'informazione nell'arco di tutta la "vita" del *device*; sintetizzare l'evidenza studiata attraverso trial clinici, studi osservazionali *post-marketing*, registri internazionali e interni alle strutture, dati provenienti dai *claims* medici e tutta la letteratura pubblicata relativa a quel dispositivo medico; sviluppare una cornice concettuale per saggiare l'efficacia comparativa che esamini trattamenti medici, *outcome*, *device* e applicazione di risultati scientifici con le agenzie regolatorie; testare nuovi approcci metodologici agli studi effettuati sui dispositivi, prendendo in considerazione l'intero ciclo di vita del *device*; collaborare come coautori/*peer reviewer* agli studi clinici per comunicare i risultati del *network*.

Il piano di strategia consta nel valutare sistematicamente e integrare evidenze di rischi e benefici associati all'utilizzo di *device*; collaborare con servizi esterni di rilevata competenza per determinare problemi di raccolta di evidenza e *dataset*; aumentare appropriatezza nella conduzione degli studi, nelle strategie analitiche e nel *decision-making* regolatorio per lo sviluppo di studi sui dispositivi medici; creare e sostenere un'infrastruttura che gli stakeholder possano consultare per ricavare notizie importanti sull'utilizzo dei *device*; integrare pienamente il *network* MDEpiNet con i decisori nazionali per la valutazione sistematica dei dispositivi medici.

L'innovazione tecnologica che ha investito i *device* ad indicazione cardiovascolare procede sempre più rapidamente. La creazione di un'infrastruttura volta a raccogliere tutti i dati relativi ai dispositivi commercializzati, inserendo anche quelli provenienti dai registri *post-marketing* è una soluzione ideale per semplificare e facilitare il lavoro al momento dell'approvazione da parte delle Autorità Regolatorie o per altri scopi.

In conclusione, il programma PASSION potrà servire come incubatore per progetti volti alla creazione di un modello alternativo nei quali i registri cardiovascolari esistenti vengano utilizzati per generare valida evidenza scientifica, che genererà valutazioni beneficio/rischio e decisioni a livello regolatorio. Questo programma ha portato alla formazione di 4 gruppi di lavoro con membri di società altamente professionali e specifici per l'area d'interesse. Questi gruppi si sono suddivisi in area Stent Coronarici (ACC NCDR Cath-PCI e ACTION), area cardiologica/morfologica (STS/ACC TVT), area della conduzione del ritmo/aritmologia (ACC NCDR ICD) e quello vascolare periferico ed endovascolare (Society for Vascular Surgery/SCAI VQI, ACC NCDR PVI). Un quinto gruppo si focalizzerà nel formulare i principi generali per la realizzazione di trial clinici cardiovascolari. *Report* di *follow-up* da parte di questi gruppi di lavoro sono previsti dal 2015 in poi.

**Parole chiave:** PASSION, MDEpiNet, dispositivovigilanza

**Conflitto d'interesse:** nessun conflitto d'interesse dichiarato

**Riferimento bibliografico:** Zeitler Emily P., et al, Predictable and SuSustainable Implementation of National Cardiovascular Registries (PASSION) infrastructure: A think tank report from Medical Device Epidemiological Network Initiative (MDEpiNet). *Am Heart J.* 2016; 171 (1): 64-72.

**Valutazione dell'accuratezza del monitoraggio continuo della glicemia per via sottocutanea rispetto a quello per via endovenosa in sala operatoria e in Unità di Terapia Intensiva**

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

Il monitoraggio continuo della glicemia assume primaria importanza nei pazienti critici sottoposti a intervento chirurgico, sia in fase operatoria che durante la degenza in Unità di Terapia Intensiva (ICU). Studi recenti dimostrano che uno stato di iperglicemia contribuisce significativamente allo sviluppo di infezioni e ad un peggioramento degli esiti in seguito a chirurgia cardiaca. Nelle ICU, inoltre, l'iperglicemia sembra risultare un fattore di rischio di mortalità intraospedaliera. D'altra parte, nei pazienti critici è stata dimostrata anche un'associazione tra lieve/moderata ipoglicemia e aumentato rischio di mortalità. Di conseguenza, è importante evitare sia l'insorgenza di stati di iperglicemia che di ipoglicemia durante tutto il periodo perioperatorio.

Presso l'ospedale *Kochi Medical School*, Kohasu, Oko-cho, Nankoku (Giappone) per la gestione della glicemia è sempre stato impiegato il monitoraggio continuo del glucosio per via endovenosa; tuttavia, uno studio recente ha evidenziato che il monitoraggio continuo per via sottocutanea in pazienti critici è paragonabile a quello per via endovenosa.

Scopo di questo lavoro è stato valutare l'accuratezza del monitoraggio continuo della glicemia per via sottocutanea rispetto a quello per via endovenosa in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico e successivamente ricoverati in ICU.

In questo studio osservazionale prospettico sono stati arruolati 19 pazienti sottoposti a chirurgia epatobiliare e pancreatica presso l'ospedale *Kochi Medical School*, Kohasu, Oko-cho, Nankoku (Giappone) ma in tre soggetti il sistema STG-55 ha avuto un guasto ed in un paziente il dispositivo iPro2 non ha fornito i dati. Dopo induzione dell'anestesia generale, i pazienti sono stati sottoposti a inserimento, da un lato, di un catetere intravenoso 20G in una vena periferica, collegato al sistema di monitoraggio continuo STG-55 (Nikkiso, Tokyo, Giappone), e, dall'altro, del dispositivo per la misurazione della glicemia per via sottocutanea iPro2 (Medtronic Japan, Tokyo, Giappone) nel tessuto sottocutaneo dell'arto superiore ipsilaterale. La rilevazione del glucosio è stata effettuata dall'inizio dell'intervento chirurgico fino alla dimissione dall'ICU. Il sistema STG-55 misura i livelli ematici di glucosio in tempo reale, mentre il dispositivo iPro2 misura lo stesso parametro ad intervalli di 5 minuti, memorizzando internamente il segnale che viene calibrato in modo retrospettivo dopo la rimozione del dispositivo stesso dal paziente. I risultati ottenuti ad intervalli di 5 minuti da parte dei due sistemi di rilevazione sono stati studiati e confrontati mediante analisi di regressione e diagramma di Bland-Altman, considerando il dispositivo STG-55 come il sistema standard.

Dai 15 pazienti monitorati sono stati raccolti ed analizzati un totale di 3.592 campioni. Il livello medio di glucosio misurato è stato pari a  $139 \pm 21$  mg/dl col dispositivo STG-55 e pari a  $144 \pm 31$  mg/dl con quello iPro2. La retta di regressione lineare estrapolata dai dati ottenuti è risultata avere la seguente equazione  $y = 0.225x + 106$ , dove  $x$  indica il livello ematico di glucosio misurato con STG-55, mentre  $y$  si riferisce al parametro ottenuto usando iPro2. Il coefficiente di determinazione  $R^2$  è stato pari a 0,11.

Per analizzare la comparabilità delle due tecniche di misurazione è stato costruito il diagramma di Bland-Altman, ovvero un diagramma di dispersione in cui sull'asse delle ordinate è stata riportata la differenza delle misure ottenute con i due sistemi a confronto e sull'asse delle ascisse la misura rilevata con il dispositivo di riferimento, ottenuta come media aritmetica delle rilevazioni che rientravano nell'intervallo 82,1 - 266. Le differenze tra le due misure sono risultate essere tra -157 a 129 mg/dl, con una SD pari a 31,0. La media delle differenze è stata pari a -5,2 mg/dl, con un limite di confidenza del 95% pari a -67,2 e 56,9 mg/dl.

L'8,29% (298 misure su 3592) dei punti individuati nel diagramma è emerso essere al di sopra del limite superiore o al di sotto del limite inferiore, a dimostrare che le rilevazioni ottenute con i due sistemi non erano significativamente correlate tra loro. In totale dai dati ottenuti si è misurata una percentuale di errore pari al 43,1%.

Il sistema iPro2 presenta un limite in termini di utilità come sistema di misurazione continua, dal momento che non fornisce le variazioni dei livelli ematici di glucosio in tempo reale ma necessita di una calibrazione retrospettiva. Tuttavia, entrambi i sistemi di monitoraggio sembrano ridurre il carico di lavoro degli infermieri in ICU e questo aspetto si riflette in maniera importante sia sul personale di reparto che sui pazienti, portando a un miglioramento nell'accuratezza e nell'utilità di questi dispositivi.

In conclusione, lo studio in oggetto suggerisce come il monitoraggio continuo della glicemia effettuato per via sottocutanea rispetto a quello per via endovenosa non risulti significativamente paragonabile, sia nel corso di intervento chirurgico che durante la degenza in ICU. Da un lato, il dispositivo iPro2 sembra non essere in grado di fornire esattamente i rapidi cambiamenti dei livelli di glicemia, dall'altro con l'impiego STG-55 si è riscontrata l'incapacità di prelievo ematico nel 5,1% dei campioni raccolti dai pazienti. Di conseguenza, si ritiene necessario un perfezionamento di entrambi i dispositivi, al fine di migliorarne l'accuratezza e ottenere risultati comparabili nel monitoraggio continuo della glicemia in pazienti critici.

**Parole chiave:** monitoraggio continuo della glicemia, paziente critico, chirurgia epato-biliare e pancreatica

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Riferimento bibliografico:**

Munekage M, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous continuous glucose monitoring accuracy in an operating room and an intensive care unit. *J Artif Organs*. 2015. DOI 10.1007/s10047-015-0877-2.

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF****Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

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

[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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