



Newsletter numero 185 del 13.03.2016

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

- Litio vs acido valproico vs olanzapina vs quetiapina come monoterapia di mantenimento per il trattamento del disturbo bipolare: uno studio di coorte basato su popolazione inglese attraverso l'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche.
- Confronto dell'immunogenicità dell'insulina glargine LY2963016 e dell'insulina glargine Lantus® in pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2
- Importanza degli anticorpi monoclonali anti PCSK9 - Nuovi approcci per la terapia dell'ipercolesterolemia
- Inibitori della PCSK9 e eventi avversi neurocognitivi: esplorando la direttiva della Food and Drug Administration e la proposta degli N-of-1 Trials
- Efficacia e sicurezza del pioglitazone dopo ictus ischemico o attacco ischemico transitorio
- I flavonoidi del bergamotto migliorano il profilo cardio-metabolico in soggetti con moderata ipercolesterolemia. Uno studio prospettico a 6 mesi
- Uso di antiacidi e metastasi cerebrali di nuova insorgenza in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazioni del recettore del Fattore di Crescita dell'Epidermide (EGFR) trattati in prima linea con inibitori della tirosin chinasi dell'EGFR di prima generazione
- Effetti su una popolazione anziana del trattamento con testosterone

Litio vs acido valproico vs olanzapina vs quetiapina come monoterapia di mantenimento per il trattamento del disturbo bipolare: uno studio di coorte basato su popolazione inglese attraverso l'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Il disturbo bipolare è una malattia associata ad un elevato tasso di ospedalizzazione, suicidio e comorbidità, inoltre, rappresenta la sesta causa di disabilità a livello mondiale. La terapia farmacologica, spesso a lungo termine, si rende necessaria per prevenire episodi di recidiva anche se solo una bassa percentuale di pazienti trattati non manifesta nel tempo fenomeni di ricaduta. Nel Regno Unito i farmaci di uso comune per il trattamento del disturbo bipolare sono il litio, l'acido valproico, l'olanzapina e la quetiapina in accordo a quanto raccomandato dalle linee guida del National Institute of Health and Care Excellence (NICE) che peraltro suggeriscono l'equivalenza di questi principi attivi. Ad oggi, tuttavia, non sono disponibili evidenze cliniche robuste relative al confronto diretto in termini di efficacia dei farmaci prima descritti a causa sia dell'elevato impegno economico che sarebbe necessario per la conduzione di trial clinici sia per la cronicità della patologia che richiederebbe studi clinici a lungo termine. Per tali limiti, l'uso di cartelle cliniche elettroniche potrebbe rappresentare una valida opportunità offrendo popolazioni di pazienti più ampie, dati che riflettono la reale pratica clinica quotidiana e lunghi periodi di follow-up.

Scopo di questo studio è stato quello di confrontare il tasso di interruzione della terapia o di aggiunta di un altro farmaco psicotropo in pazienti assuntori di litio, acido valproico, olanzapina o quetiapina per il trattamento del disturbo bipolare, mediante l'utilizzo dei dati provenienti da un ampio database di medicina di base del Regno Unito, The Health Improvement Network (THIN). Tale esito rappresenta la combinazione sia della reale efficacia che della tollerabilità dei farmaci in studio ed è simile a quello che generalmente viene utilizzato nei trial sul controllo del disturbo bipolare.

Lo studio prospettico è stato condotto nel periodo gennaio 1995 e dicembre 2013. Il THIN è un database di medicina di base che contiene tutte le informazioni cliniche dei pazienti in forma anonima. In particolare, i medici di base, attraverso un sistema gerarchico di codici, inseriscono nel THIN informazioni, quali la diagnosi, sintomi, esami laboratoristici, referti, risultati di test e informazioni provenienti da cliniche specialistiche, creando, quindi, una cartella clinica longitudinale per ogni paziente. Nel Regno Unito, inoltre, quando la terapia farmacologica è già in corso, i medici di base sono responsabili anche del rilascio delle prescrizioni di farmaci seguendo quanto consigliato dallo psichiatra e, pertanto, nel THIN sono disponibili anche questo tipo di informazioni. Quando è stata selezionata la coorte, il THIN conteneva record per oltre 11 milioni di persone. I pazienti presenti nel database sono risultati rappresentativi della popolazione inglese. L'incidenza del disturbo bipolare riscontrata nel THIN è risultata simile a quella Europea ed è stata stabilita la validità delle diagnosi di grave malattia mentale effettuate nell'ambito della medicina di base. I pazienti con disturbo bipolare sono stati inclusi se presentavano una prescrizione di litio, acido valproico, olanzapina o quetiapina di almeno 28 giorni dal mese di gennaio del 1995 o da quando il medico di base è stato abilitato all'inserimento elettronico dei dati. La diagnosi di schizofrenia in qualsiasi momento ha rappresentato un criterio di esclusione così come l'assunzione di un altro dei farmaci in studio o di stabilizzanti dell'umore, antidepressivi, benzodiazepine all'inizio del follow-up o nel mese precedente. L'intento, dunque, è stato quello di selezionare una coorte di pazienti trattati con i farmaci oggetto dello studio in monoterapia. I pazienti sono stati seguiti fino alla sospensione della terapia o all'assunzione di uno stabilizzante dell'umore, antidepressivo o benzodiazepina in aggiunta al trattamento in studio. La data della prima prescrizione è stata considerata come l'inizio del tempo di esposizione. La fine della prescrizione è stata calcolata in base alla durata della prescrizione e le istruzioni codificate dal medico di base. I pazienti sono stati considerati in trattamento continuo se una prescrizione dello stesso farmaco veniva rilasciata nell'arco dei tre mesi dalla presunta data di fine. In caso contrario, la data di interruzione del trattamento coincideva con la data dell'ultima prescrizione. Da ogni cartella clinica elettronica sono state estratte le caratteristiche socio-demografiche, psichiatriche e le informazioni relative allo stato di salute al basale. I problemi di natura psichiatrica o, in generale, di salute sono stati considerati se riportati nelle note per ogni paziente. Se per uno stesso paziente erano presenti

più di una condizione patologica, gli autori hanno proceduto considerando quella inserita prima. E' stato utilizzato un modello di *propensity score** (PS) considerando delle variabili definite a priori. Successivamente il PS è stato controllato attraverso il confronto delle covariate nell'ambito dei trattamenti farmacologici presi in considerazione. Le variabili incluse sono state: sesso, età all'inizio della terapia, anno di arruolamento nella coorte in studio, etnia, storia anamnestica al basale, abitudine al fumo, indice di massa corporea (BMI) (categorizzato poi in normopeso, sovrappeso - BMI compreso tra 25-30 e obeso - BMI > 30), storia di salute mentale all'arruolamento. Tali variabili sono state considerate perché potenziali fattori in grado di influenzare la scelta del trattamento. La regressione è stata effettuata confrontando i tassi di interruzione della terapia farmacologica o dell'aggiunta di un altro farmaco psicotropo tra i 4 gruppi di trattamento in studio. Le analisi sono state poi corrette per sesso, età, etnia ed anno. L'analisi del fallimento terapeutico nel tempo è stata graficata mediante curve di Kaplan-Meier. Il PS è stato calcolato utilizzando un'analisi di regressione logistica multinomiale considerando le covariate descritte prima come variabili indipendenti (anche il trattamento farmacologico è stato considerato come variabile indipendente). Successivamente, il PS è stato poi considerato come funzione lineare nella regressione di Cox che, peraltro, ha incluso anche l'età e l'anno. Il confronto è stato poi effettuato per ogni paziente presente nel gruppo acido valproico, olanzapina e quetiapina con ogni soggetto trattato con il litio. I pazienti sono stati appaiati in rapporto 1:1 se il relativo PS era compreso in quello dell'altro di 0.01. Sono state poi condotte analisi supplementari escludendo benzodiazepine ed antidepressivi come terapie in aggiunta e pazienti che avevano interrotto la terapia in studio o che avevano ricevuto la prescrizione di un ulteriore farmaco psicotropo nei primi tre mesi di follow-up. Su 14.396 soggetti con diagnosi di disturbo bipolare, 5.089 assumevano uno dei farmaci in studio in monoterapia. 1.505 soggetti assumevano il litio, 1.173 acido valproico, 1.366 olanzapina e 1.075 quetiapina. I pazienti assuntori di litio erano tendenzialmente più anziani rispetto agli altri tre gruppi e con un periodo di follow-up maggiore; inoltre, avevano meno probabilità di avere precedenti diagnosi di depressione e di essere casi incidenti. Rispetto al litio, il tasso di fallimento terapeutico è risultato aumentato nei gruppi acido valproico, olanzapina e quetiapina. Nel gruppo di soggetti assuntori di litio, il 75% ha manifestato fallimento terapeutico dopo 2,05 anni (95% IC*: 1,63-2,51) rispetto a 0,76 anni (95% IC: 0,64-0,84) nel gruppo quetiapina, 0,98 (95% IC: 0,84-1,18) nel gruppo acido valproico e 1,13 anni (95% IC: 1,00-1,31) in quello di soggetti in trattamento con olanzapina. Il tempo mediano di fallimento terapeutico nel gruppo dei soggetti in trattamento con litio in monoterapia è stato di 0,28 anni (95% IC: 0,23-0,35) rispetto a 0,17 anni (95% IC: 0,14-0,21) per la quetiapina, 0,22 (95% IC: 0,19-0,27) per l'acido valproico e 0,24 anni (95% IC: 0,21-0,28) per l'olanzapina. Le differenze tra i gruppi di trattamento si evidenziavano proporzionalmente rispetto alla durata della terapia. La superiorità del litio si è mantenuta anche dopo la correzione dell'analisi per le variabili prima descritte mentre il rischio (espresso in termini di Hazard Risk -HR) è risultato più elevato per l'olanzapina (1,16, 95% IC: 1,05-1,28). Nel PS corretto, la quetiapina in monoterapia ha mostrato un aumentato tasso di fallimento terapeutico rispetto all'olanzapina (HR 1,12, 95% IC: 1,02-1,23); rispetto all'acido valproico, l'olanzapina e la quetiapina sono risultate associate ad un tasso di fallimento terapeutico simile (rispettivamente HR 0,97, 95% IC: 0,89-1,06 e HR 1,09, 95% IC: 0,99-1,19). I soggetti in terapia con litio o acido valproico hanno mostrato una probabilità maggiore di ricevere un antipsicotico in aggiunta rispetto a quelli trattati con olanzapina o quetiapina in monoterapia. Al contrario, per i soggetti assuntori di olanzapina e quetiapina è emersa una probabilità più elevata di ricevere un farmaco stabilizzante dell'umore come terapia aggiuntiva.

I risultati dello studio hanno evidenziato che il litio sembra il farmaco più efficace per il controllo del disturbo bipolare e, al contempo, sembrerebbe in grado di ritardare la prescrizione di un farmaco in aggiunta. Tali risultati sono importanti alla luce del fatto che spesso, tale farmaco viene sconsigliato a causa del suo profilo di tollerabilità; tuttavia, l'acido valproico, la quetiapina e l'olanzapina, pur rappresentando delle alternative terapeutiche, sembrano fallire, in termini di efficacia, prima del litio e ciò potrebbe esporre i pazienti ad ulteriori eventi avversi correlati all'utilizzo di terapie psicotrope multiple.

La natura etiologica dello studio, pur impiegando tecniche statistiche in grado di correggere per alcuni fattori confondenti, non può escludere la possibilità che alcuni di essi abbiano potuto influenzarne i risultati.

Parole chiave: disturbo bipolare, trattamento di mantenimento, litio, acido valproico, olanzapina, quetiapina, cartelle cliniche elettroniche, studio di coorte.

Conflitto di interesse: L'autore JF Hayes dichiara di essere stato finanziato da Medical Research Council Population Health Scientist Fellowship (grant code: MR/K021362/1). Tuttavia, il finanziamento non è stato impiegato per il disegno, l'analisi e la stesura dello studio in oggetto.

Note:

*Il propensity score rappresenta la probabilità che un'unità venga assegnata al trattamento date le sue caratteristiche prima del trattamento

**95% IC: intervallo di confidenza al 95%

Riferimento bibliografico: Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DP. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry*. 2016 Feb;15(1):53-8.

Confronto dell'immunogenicità dell'insulina glargine LY2963016 e dell'insulina glargine Lantus® in pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2

A cura del Dott. Fausto Chiazza

L'insulina glargine, un'insulina a lunga durata d'azione, è un prodotto proteico analogo dell'insulina umana realizzato con la tecnologia del DNA ricombinante. Nel mese di settembre 2014, LY2963016 (LY IGLar, Eli Lilly and Co. e Boehringer Ingelheim), un'insulina glargine con sequenza aminoacidica primaria identica a quella della Lantus® (IGlar, Sanofi-Aventis, Parigi, Francia), è diventato il primo biosimilare dell'insulina ad ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea. LY IGLar ha dimostrato di avere efficacia e sicurezza simili alla IGLar.

Secondo le norme della FDA e della EMA, diversi studi clinici sono stati svolti per valutare l'immunogenicità del prodotto. Tra questi trials vi sono gli studi ELEMENT 1 (Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J et al. *Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomised controlled trial (The ELEMENT 1 Study)*. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 726-733.) ed ELEMENT 2 (Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. *Similar efficacy and safety with LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double blind controlled trial (the ELEMENT 2 study)*. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 734-741), che hanno fornito importanti prove a supporto di una immunogenicità comparativa, soprattutto nella sottopopolazione di pazienti insulino-naïve, nei quali le risposte immunitarie correlate al trattamento sono state valutate senza le interferenze portate da una precedente esposizione ad insulina esogena.

Questo studio presenta risultati di immunogenicità, come ad esempio risposte anticorpali emergenti in seguito al trattamento (treatment-emergent antibody response, TEAR) in pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 e la relazione tra i livelli di anticorpi e lo stato TEAR e gli esiti clinici del trattamento stesso. Per questo studio sono anche previste comparazioni tra i risultati ottenuti nei sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 che sono insulino-naïve o precedentemente trattati con IGLar.

Il disegno dello studio e i metodi per entrambi i trial sono stati precedentemente descritti. I campioni per la determinazione degli anticorpi sono stati raccolti prima della randomizzazione (*baseline*) e in diverse visite durante il trattamento. Il test per gli anticorpi dell'insulina è stato condotto come percentuale di *binding* utilizzando un metodo radioimmunologico. La specificità è stata determinata utilizzando l'eccesso di LY IGLar non marcata. La cross-reattività all'insulina umana è stata determinata utilizzando l'insulina in eccesso non marcata.

La proporzione di pazienti con anticorpi rilevabili nel corso nel tempo così come i livelli di anticorpi sono stati determinati misurando la percentuale di *binding* nel tempo. L'analisi dei livelli di anticorpi all'insulina (percentuale di *binding*) ha incluso tutti i pazienti nel gruppo di analisi completo (*full analysis set*, FAS), definito come tutti i pazienti randomizzati che hanno preso una dose o più di farmaco in studio, con i test degli anticorpi validi al basale e che hanno effettuato una o più visite post basale.

Il TEAR è una misura di incidenza che converte la percentuale di *binding*, una misura continua, in una misura dicotomica (non rilevato / rilevato) della risposta anticorpale in un dato punto nel tempo rispetto al titolo anticorpale basale e il livello percentuale di *binding*. In questi studi, il TEAR è stato definito come: (I) per i pazienti che erano positivi per gli anticorpi al basale, un aumento assoluto di almeno l'1% degli anticorpi anti-insulina ed un aumento relativo almeno del 30% degli anticorpi anti-insulina rispetto al basale; e (II) per i pazienti che erano negativi agli anticorpi anti-insulina al basale, una modifica del livello di anticorpo anti-insulina pari ad almeno l'1,26% rispetto al basale (ovvero $1,26\% = 1\% + \text{la soglia saggio del } 0,26\%$).

Il rapporto tra i livelli di anticorpi anti-insulina ed efficacia e sicurezza, dose di insulina basale e tasso di ipoglicemia totale sono stati valutati utilizzando grafici a dispersione e analizzati utilizzando l'analisi della covarianza per il FAS.

Dei 535 pazienti nella popolazione FAS (ELEMENT1), 532 avevano un test degli anticorpi valido al basale e al post-basale; di questi 212 (39,8%) avevano anticorpi rilevabili in qualsiasi momento durante il periodo di trattamento di 52 settimane.

Dei 756 pazienti nella popolazione FAS (ELEMENT2), 730 avevano un test degli anticorpi valido al basale e al post basale; di questi 96 (13,2%) avevano anticorpi rilevabili durante il periodo di trattamento di 24 settimane.

Per i pazienti sia con diabete di tipo 1 sia con diabete di tipo 2 non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento per quel che riguarda la concentrazione di anticorpi anti-insulina e l'incidenza di TEAR, e le mediane dei livelli di anticorpo anti-insulina sono sempre rimaste basse.

Analizzando il sottogruppo di pazienti affetti da diabete di tipo 2 insulino-naive, non sono state osservate differenze nella concentrazione di anticorpi anti-insulina e nei TEAR tra i vari gruppi di trattamento durante le 24 settimane di studio.

Analizzando il sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con IGLar, numericamente più pazienti con anticorpi rilevabili al basale sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con LY IGLar, e sono state riscontrate differenze statisticamente significative alle settimane 4 e 24 [LY IGLar: 29 pazienti (19,2%); IGLar: 11 pazienti (7,9%); $p = 0,006$], ma non all'endpoint di 24 settimane [LY IGLar: 13 pazienti (8,6%); IGLar: cinque pazienti (3,6%); $p = 0,091$]. Anche se le mediane dei livelli anticorpali anti-insulina erano più alte al basale per il gruppo di trattamento LY IGLar rispetto al gruppo IGLar (1,64 vs 0,35; $p = 0,057$), questi sono risultati simili per tutto il periodo post-basale. Pochi pazienti hanno sviluppato TEAR, e non vi sono state differenze statisticamente significative nell'incidenza di TEAR tra i gruppi all'endpoint di 24 settimane o in generale.

L'insorgenza di TEAR o la concentrazione di anticorpi anti-insulina non hanno influenzato gli esiti clinici dei trattamenti.

In conclusione, la presenza di anticorpi anti-insulina glargine e l'incidenza di TEAR sono risultati simili nei pazienti con diabete tipo 1 e diabete di tipo 2 trattati con LY IGLar o IGLar. Inoltre, i livelli di anticorpi e l'incidenza di TEAR si sono presentati bassi in entrambi i gruppi di trattamento, e nessuna associazione è stata osservata tra i risultati clinici e i livelli di anticorpi anti-insulina o l'incidenza di TEAR. I risultati ottenuti aggiungono prove riguardanti i simili profili di sicurezza e immunogenicità di LY IGLar e IGLar in pazienti con diabete di tipo 1 o diabete di tipo 2 e si aggiungono alla totalità dei dati preclinici e clinici che dimostrano la somiglianza tra LY IGLar e IGLar.

Parole chiave: Insulina Glargine, Biosimilare, Immunogenicità

Conflitto di interessi: T.C.B. ha fatto da speaker per Eli Lilly and Company, Merck, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen Pharmaceutica e Medtronic, ha ricevuto sovvenzioni per la ricerca da Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Astra Zeneca, Halozyme, Merck, Janssen Pharmaceutica e Medtronic, e ha fatto parte di un comitato consultivo clinico per Eli Lilly and Company e Sanofi-Aventis.

P. H. ha fatto da consulente scientifico per Johnson & Johnson, Merck, Novo Nordisk e Roche.

S. V. E. ha fatto da consulente medico per la Eli Lilly and Company, Novo Nordisk e Sanofi.

L. L. I., T. C., R. J. K., R. A. O., M. A. D., W. J. H., J. S. Z., R. K. P. e M. J. P. sono dipendenti di Eli Lilly and Company.

T. C. B., S. V. E. e P. H. hanno contribuito all'interpretazione della ricerca, hanno partecipato allo studio, alla revisione e alla modifica il manoscritto.

W. J. H. e T. C. hanno partecipato al disegno dello studio, progettato e condotto le analisi statistiche, hanno partecipato all'interpretazione della ricerca, e hanno scritto il manoscritto.

L. L. I., R. J. K., R. A. O., M. A. D., J. S. Z., R. K. P. e M. J. P. hanno avuto un ruolo nel disegno e nella conduzione dello studio, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione della ricerca, e nello scrivere il manoscritto.

L. L. I. è il garante di questo lavoro e, in quanto tale, assume la piena responsabilità per il lavoro nel suo complesso, compreso il disegno dello studio, l'accesso ai dati, e la decisione di inviare e pubblicare il manoscritto.

E. G. (non-autore) ha preparato la bozza del manoscritto e ha fornito supporto editoriale.

Riferimenti bibliografici: Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, Konrad RJ, Ortmann RA, Pollom RK, Huster WJ, Zielonka JS, Prince MJ. *Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Obes Metab. 2016 Feb;18(2):159-68.

Importanza degli anticorpi monoclonali anti PCSK9 - Nuovi approcci per la terapia dell'ipercolesterolemia

A cura del Prof. Andrea Tarozzi

L'aumento delle concentrazioni di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e di lipoproteina a (Lp (a)) sono fattori di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi e sue complicanze, come infarto del miocardio, ictus o malattia arteriosa periferica. Stili di vita come inattività fisica e diete sbilanciate con aumento di concentrazioni di LDL-C sono responsabili sempre più frequentemente di complicazioni precoci di aterosclerosi.

Un nuovo approccio terapeutico è la modulazione della pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), che riduce il numero di recettori LDL (LDL-R) sulla membrana cellulare delle cellule di fegato e quindi aumenta la concentrazione di LDL-C nel sangue. In questo contesto, anticorpi monoclonali anti-PCSK9 (PCSK9-AB) utilizzati in studi clinici di fase III hanno mostrato risultati incoraggianti. Il legame tra gli anticorpi monoclonali con PCSK9 impedisce il suo legame con LDL-R che sottoforma di complesso con LDL-C viene internalizzato con la successiva degradazione di LDL-C e "riciclo" di membrana di LDL-R.

L'obiettivo dello studio è stato quello di fare una revisione sui differenti approcci terapeutici che impiegano PCSK9-AB e dei risultati ottenuti per il controllo dei livelli di LDL-C.

I PCSK9-AB Evolocumab (Amgen) e Alirocumab (Sanofi-Regeneron) sono impiegati in diversi studi clinici di fase III, per esempio studio clinico di fase III, SPIRE-LDL, con Bococizumab (Pfizer) DESCARTES e ODYSSEY. Lo è in fase di conclusione. Per entrambi i monoclonali Evolocumab e Alirocumab, gli studi mostrano che in combinazione con le statine, gli obiettivi terapeutici di ottenere livelli di LDL-C <100 mg/dl (<2,6 mmole/l) in soggetti a rischio e <70 mg/dl (<1,8 mmole/l) in soggetti ad alto rischio, sono stati raggiunti in oltre 80-90% dei soggetti. Durante gli studi clinici, entrambi i monoclonali PCSK9-AB hanno mostrato una buona compatibilità. I principali effetti collaterali sono stati irritazioni cutanee (2-9%) associate alla loro somministrazione per via sottocutanea. Altre reazioni avverse, tipiche delle terapie con anticorpi monoclonali, come la vasculite leucocitoclastica si sono verificate solo in un unico caso di terapia con PCSK9-AB.

Sulla base del meccanismo d'azione generale di questi anticorpi monoclonali, si ipotizza che l'efficacia terapeutica è condizionata dalla piena funzionalità di LDL-R. Ci sono studi che mostrano, comunque, una riduzione del 55% di LDL-C in soggetti con iperlipidemia e mutazioni in eterozigosi o omozigosi di LDL-R. Tuttavia, questi risultati sono ancora preliminari in quanto sono stati registrati su un piccolo campione di soggetti con un'elevata variabilità della

percentuale di riduzione di LDL-C. Altri studi confermano una riduzione significativa di LDL-C con una terapia combinata di statine e PCSK9-AB. I soggetti sottoposti a terapia con statine e PCSK9 hanno mostrato una riduzione di LDL-C superiore del 50-60% indipendentemente dalla dose di statina rispetto alla monoterapia con statine. Al contrario, la riduzione dei livelli di Lp (a) è stata del 32%, e per le alte concentrazioni di Lp (a) solo del 16%.

Nei soggetti con ipercolesterolemia familiare nella forma omozigote, la terapia con PCSK9-AB potrebbe essere associata alla aferesi di lipoproteine (LA). Una terapia ipolipemizzante che combina statine, LA e PCSK9-AB, potrebbe ridurre effettivamente le concentrazioni di LDL-C a livelli prestabiliti. Qualora le analisi degli studi clinici di fase III con PCSK9-AB mostrano una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, la terapia con PCSK9-AB potrà essere, anche, una valida alternativa a LA per il trattamento di soggetti con ipercolesterolemia nella forma eterozigote o ipercolesterolemia mista. Mentre per i soggetti con elevati livelli di Lp (a) e rischi di affezioni cardiovascolari, la terapia con PCSK9-AB non è alternativa a LA alla luce dei modesti effetti di riduzione di Lp (a).

Nelle conclusioni gli autori evidenziano che la terapia con PCSK9-AB registra interessanti effetti di riduzione di LDL-C. In particolare, gli effetti ipolipemizzanti di PCSK9-AB sono sinergici con quelli delle statine.

Rimane da verificare se la riduzione dei livelli di LDL-C con PCSK9-AB registrata negli studi clinici in corso, come FOURIER o ODYSSEY, diminuisce effettivamente anche il rischio di eventi cardiovascolari (FOURIER e ODYSSEY OUTCOMES US; National Library of Medicine; ClinicalTrials.gov 2014; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633>, US National Library of Medicine; ClinicalTrials.gov 2014; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>). Un altro fattore importante che può condizionare l'applicazione di questo nuovo approccio terapeutico sarà il costo della terapia con PCSK9-AB.

Conflitti d'interesse: Gli autori non segnalano sia conflitti d'interesse sia finanziamenti significativi per questo lavoro.

Parole chiave: inibizione di PCSK9, colesterolo LDL, lipoproteina (a), aferesi delle lipoproteine.

Riferimenti bibliografici: Neumann CL et al. Significance of Monoclonal PCSK9-Antibodies - New Approaches to the Therapy of Hypercholesterolemia. *Blood Purif.* 2016 Jan 21;41(4):270-276.

Inibitori della PCSK9 e eventi avversi neurocognitivi: esplorando la direttiva della Food and Drug Administration e la proposta degli N-of-1 Trials

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Gli inibitori della *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9* (I-PCSK9) sono una nuova classe di farmaci indicati per il trattamento di pazienti con ipercolesterolemia familiare, intolleranti alle statine e ad elevato rischio cardiovascolare. Farmaci appartenenti a tale classe farmacologica sono evolocumab, alirocumab e bococizumab, che hanno dimostrato ridurre i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL). Tali farmaci sono anticorpi monoclonali che bloccano PCSK9, un enzima coinvolto nel metabolismo del colesterolo e deputato alla degradazione dei recettori per LDL (LDL-R). Il blocco di tale enzima favorisce, attraverso un meccanismo di ricircolo, un prolungamento della permanenza dei LDL-R sulla membrana plasmatica degli epatociti, con conseguente riduzione dei livelli di C-LDL circolante. Tali farmaci abbassano drasticamente il C-LDL, ben del 75% secondo i dati di studi clinici di fase III. Agli inizi del 2014, sono emersi i primi segnali di sicurezza per questa nuova classe di farmaci relativamente al rischio di insorgenza di eventi avversi neurocognitivi. È importante ricordare che il deterioramento neurocognitivo è un evento avverso riportato anche per le altre terapie ipolipemizzanti. Infatti, secondo un sondaggio, i disturbi della memoria sarebbero i secondi eventi avversi più comunemente riportati dai pazienti in trattamento con statine. La preoccupazione che la terapia con statine potesse causare perdita di memoria nasce nel 2012,

in seguito all'analisi delle segnalazioni riportate nel *database* nazionale dell'FDA (*Adverse Event Reporting System* - AERS). Dall'analisi è emerso che la sintomatologia riportata in tali segnalazioni non era bene definita e che vi era un tempo di insorgenza variabile da 1 giorno a diversi anni. Un possibile meccanismo ipotizzato alla base degli eventi avversi neurocognitivi è correlato alla riduzione di C-LDL, che al di sotto di una determinata soglia avrebbe un impatto dannoso sulle funzioni del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Va considerato che il colesterolo presente a livello centrale costituisce il 25% di quello corporeo totale. Esso è, infatti, il principale costituente della mielina, fondamentale per il *signaling* cellulare e l'integrità della barriera ematoencefalica. Studi su modelli animali mostrano che le statine alterano, indipendentemente dalla loro lipofilia e capacità di attraversare la barriera ematoencefalica, la normale composizione lipidica del cervello dei ratti. Inoltre, la riduzione del colesterolo sierico può aumentare la permeabilità della barriera ematoencefalica, esponendo così il SNC a tossine normalmente bloccate. È perciò almeno biologicamente plausibile che livelli di colesterolo ridotti possano avere un impatto sulle funzioni cerebrali. Ciononostante, ad oggi, tale correlazione farmaco/evento è poco chiara. Rimane, infatti, da stabilire se una riduzione del colesterolo sierico possa comportare un danno cerebrale. Ad oggi, non ci sono studi né su animali né sull'uomo, che dimostrano un nesso causale tra la riduzione di colesterolo nel SNC (indotta da terapia ipolipemizzante) e i danni funzionali. Inoltre, è importante considerare che ulteriori studi non hanno confermato l'associazione tra le statine e gli eventi avversi neurocognitivi. Richardson et al., infatti, hanno rianalizzato in maniera indipendente il *database* della FDA, calcolando il tasso di segnalazione per prescrizione dispensata di statine, losartan e clopidogrel, che è risultato simile per tutti e tre i farmaci. Eppure clopidogrel e losartan non hanno ricevuto la stessa attenzione nazionale o le stesse precauzioni regolatorie delle statine. Infine, anche una meta-analisi di studi di coorte prospettici ha evidenziato una ridotta incidenza di demenza in pazienti trattati con le statine. Tale dato potrebbe essere correlato all'*up-regulation* di LDL-R a livello cerebrale, dove è implicato nella rimozione dell'apolipoproteina E (apoE), che influenza l'accumulo di amiloide β (A β).

Alla luce delle evidenze contrastanti riguardanti l'associazione statine e disordini cognitivi, sono state sviluppate diverse proposte con lo scopo di fare chiarezza anche sulla possibile insorgenza di tali eventi avversi in seguito alla terapia con I-PCSK9.

In particolare, l'obiettivo dello studio è stato quello di discutere se la problematica degli effetti neurocognitivi debba essere estesa anche agli I-PCSK9 ed esaminare i dati resi oggi disponibili dai trial, con particolare attenzione a quelli ancora in corso. Infine, lo studio si è proposto anche di verificare se i trial n-of-1 possano rappresentare un utile strumento di valutazione degli aspetti di sicurezza.

È importante considerare, anche per questa classe di farmaci, che la possibile insorgenza di disfunzioni cognitive a breve termine potrebbe essere bilanciata dai potenziali effetti protettivi a lungo termine dovuti all'*up-regulation* recettoriale centrale. Infatti, la modulazione dei livelli di LDL-R attraverso l'utilizzo di I-PCSK9 potrebbe essere considerata come una potenziale strategia terapeutica preventiva per la demenza. Infatti, topi *knockout* per il gene PCSK9 hanno mostrato una riduzione di ApoE e delle placche, con la possibilità di ridurre l'accumulo cerebrale di A β . Rousselet et al. hanno dimostrato in topi che l'inibizione di PCSK9 non interferisce con lo sviluppo cerebrale o con le fasi di recupero in seguito ad un infarto ischemico, suggerendo che tali farmaci per il loro meccanismo d'azione non dovrebbero causare un danno cognitivo significativo. Se da una parte ciò è rassicurante, permangono ancora dubbi sulla translatabilità di tali risultati sull'uomo, poiché va ricordato che gli anticorpi monoclonali, ad eccezione delle forme di ingegnerizzate, difficilmente attraversano la barriera ematoencefalica umana. Per quanto concerne i dati clinici disponibili, è emerso dallo studio clinico OSLER, di fase 2, in aperto, che gli eventi avversi cognitivi sono poco frequenti (<1%) nei pazienti trattati con evolocumab associato alla terapia standard e del tutto assenti nel gruppo di controllo. Ulteriori studi più recenti confermano tali risultati, riportando gli eventi neurocognitivi con una percentuale maggiore nel gruppo di pazienti in trattamento con evolocumab rispetto a quelli in trattamento con la terapia standard (0,9% vs 0,3%). Questi risultati sono stati confermati anche per alirocumab con lo studio clinico ODYSSEY LONG TERM, che riporta una maggiore percentuale di eventi avversi neurocognitivi nel gruppo di pazienti in trattamento col farmaco rispetto a quelli in trattamento con il placebo (1,2% vs 0,5%).

Considerata la complessità nella valutazione della sicurezza neurocognitiva degli I-PCSK9, la FDA ha emesso una direttiva importante sul monitoraggio della sicurezza, richiedendo l'inserimento di test di valutazione neurocognitiva, negli studi clinici in corso, anche solo in un sottoinsieme di pazienti. Attualmente sono in corso 4 studi clinici di fase III per la valutazione degli eventi avversi cardiaci maggiori, quali lo studio ODYSSEY OUTCOMES e FOURIER, che valuteranno rispettivamente la terapia con alirocumab e evolocumab, e gli studi SPIRE-1 e SPIRE-2 che prenderanno in esame la terapia con bococizumab. Le aziende farmaceutiche impegnate in tali studi (Pfizer, Amgen e Sanofi/Regeneron) collaboreranno con la FDA segnalando l'insorgenza di eventuali eventi avversi neurocognitivi. Ad oggi, comunque, non sono emersi segnali di sicurezza da tali studi, che si concluderanno tra il 2017 e il 2018. Inoltre, è in corso lo studio clinico di fase 3 (EBBINGHAUS), che valuterà nello specifico l'insorgenza di eventi avversi neurocognitivi in pazienti in trattamento con I-PCSK9, che hanno partecipato allo studio FOURIER e non hanno manifestato disfunzione cognitiva. Tuttavia, gli studi clinici tradizionali potrebbero non essere l'approccio migliore considerata la rarità degli eventi avversi. A tal proposito, potrebbero rivelarsi utili i trial *n-of-1*, studi crossover in cui un solo paziente viene randomizzato tra farmaco attivo e placebo, in modo cieco, per determinati periodi di tempo. Tali studi potrebbero meglio stabilire la causalità farmaco/evento, risultando inoltre meno costosi. Potrebbero partecipare a tali studi *n-of-1* i pazienti che hanno manifestato un evento avverso neurocognitivo durante gli studi clinici in corso sugli I-PCSK9. Questo approccio *n-of-1* ha già dimostrato la sua utilità nella valutazione della mialgia indotta da statine, fornendo valutazioni efficienti, rigorose e centrate sul paziente.

In conclusione, da tale studio è emerso che i trials di fase III in corso non hanno fornito importanti segnali di sicurezza per l'insorgenza di eventi neurocognitivi. Comunque, tali studi clinici tradizionali potrebbero non essere l'approccio migliore considerata la rarità degli eventi avversi. A tal proposito, gli studi *n-of-1* potrebbero fornire dati di sicurezza attendibili, utili nella valutazione dei potenziali rischi e benefici associati alla terapia ipolipemizzante.

Conflitto di interesse: Seth S. Martin è stato finanziato dal Pollin Cardiovascular Prevention Fellowship.

Riferimento bibliografico

Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf.* 2015;38:519-26.

Efficacia e sicurezza del pioglitazone dopo ictus ischemico o attacco ischemico transitorio

A cura del Prof. Domenico Motola

I pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio (TIA) sono a maggior rischio di eventi cardiovascolari nonostante le terapie in atto e la prevenzione di tali complicanze è un obiettivo terapeutico importante nella loro assistenza. Il trattamento dell'insulino-resistenza rappresenta una nuova potenziale strategia preventiva che potrebbe essere aggiunta alle terapie già consolidate per l'ictus ischemico e il TIA. L'insulino-resistenza è presente in tutti i pazienti con diabete di tipo 2 e anche nella metà di pazienti non diabetici che abbiano avuto un ictus o un TIA. I tiazolidindioni, agonisti del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi - γ (PPAR- γ), sono tra i farmaci più potenti nel sensibilizzare all'insulina e il pioglitazone è approvato per ridurre il rischio cardiovascolare in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

L'obiettivo dello studio è quello di valutare se il pioglitazone possa ridurre il tasso di ictus e infarto miocardico dopo ictus ischemico o TIA anche in pazienti non diabetici ma che presentino insulino-resistenza.

Disegno dello studio

Studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, eseguito su pazienti di età uguale o superiore a 40 anni con diagnosi di ictus ischemico o TIA 6 mesi prima della randomizzazione, senza diabete di tipo 2 ma con insulino-resistenza documentata da un

punteggio superiore a 3 dell'indice HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance index*). Tale indice è stato calcolato con la seguente formula: glicemia a digiuno x insulinemia a digiuno / 22,5. Sono stati esclusi i pazienti con diabete di tipo 2, malattia epatica in fase attiva, insufficienza cardiaca di classe 3 e 4 secondo la *New York Heart Association*, uso di contraccettivi a base di estrogeni, uso di glucocorticoidi e altri. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pioglitazone o placebo. Il pioglitazone è stato somministrato a una dose iniziale di 15 mg al giorno. Nel caso a 4 settimane non comparissero eventi come edema, difficoltà respiratoria, mialgia o eccessivo aumento di peso, la dose veniva aumentata a 30 mg al giorno e, dopo altre 4 settimane, a 45 mg al giorno. I pazienti sono stati contattati ogni 4 mesi fino a 5 anni di follow-up o fino all'ultimo contatto prima del luglio 2015.

End-point

L'end point primario per l'efficacia era l'occorrenza di ictus fatale o non fatale o di infarto miocardico fatale o non fatale. Altri end point secondari pre-specificati erano l'ictus, la sindrome coronarica acuta, l'esito composito di ictus, infarto miocardico o insufficienza cardiaca fatali o causa di ricovero, morte per qualsiasi causa, diabete, declino cognitivo e altri. Previsto end point di sicurezza in particolare fratture, edema maculare e casi di cancro.

Risultati

Sono stati arruolati 3895 pazienti di cui il 67% provenienti dagli Stati Uniti. I due gruppi presentavano caratteristiche simili. L'evento indice è stato l'ictus nell'88% dei casi trattati con pioglitazone e nell'87% dei pazienti assegnati al placebo. Il tempo medio dall'evento alla randomizzazione è stato di 81 e 79 giorni rispettivamente nel braccio pioglitazone e placebo. L'indice HOMA-IR è stato di 4,7 e 4,6 rispettivamente nei due gruppi. I pazienti trattati con placebo hanno dimostrato minore aderenza al trattamento rispetto al placebo (60% vs 67% alla visita finale). L'interruzione del trattamento è avvenuta soprattutto per ragioni di sicurezza. L'esito primario di ictus e infarto si è verificato in 175 pazienti trattati con pioglitazone (9%) rispetto a 228 nel gruppo placebo (11,8%) con un hazard ratio pari a 0,76 (CI 95% 0,62-0,93). La significatività statistica è stata mantenuta anche dopo aggiustamento per le covariate. Tra gli esiti secondari, il tasso di progressione verso il diabete di tipo 2 è stato di molto inferiore nel gruppo pioglitazone vs placebo (HR 0,48, 0,33-0,69). I pazienti esposti a pioglitazone hanno manifestato più casi di aumento di peso, fratture e difficoltà respiratorie rispetto al placebo. L'incidenza dei casi di cancro non è stata significativamente diversa tra i due gruppi (133 vs 150 nel placebo).

Discussione

I risultati di questo studio hanno dimostrato che in pazienti non diabetici con storia recente di ictus o TIA in presenza di insulino-resistenza, il tasso di esito cardiovascolari è significativamente più basso nei soggetti esposti a pioglitazone rispetto ai controlli esposti a placebo. Anche l'incidenza di nuova diagnosi di diabete è risultata inferiore. Questi risultati contrastano con altri due studi precedenti (il trial PROactive e il BARI-2D).

Il meccanismo con cui si manifesta questo effetto è al momento incerto. Il pioglitazone è un agonista PPAR- γ e ciò ha effetti favorevoli su sensibilità a insulina, distribuzione del grasso, metabolismo lipidico ecc. In particolare, il miglioramento della sensibilità all'insulina potrebbe essere fondamentale per i benefici del pioglitazone. La potenza di questo studio non è considerata sufficiente a confermare o meno alcuni aspetti di sicurezza del pioglitazone emersi negli ultimi anni come il possibile rischio di cancro alla vescica.

In conclusione, il pioglitazone può prevenire gli eventi cardiovascolari in pazienti con insulino-resistenza e patologie cerebrovascolari. La somministrazione di pioglitazone per 5 anni a 100 pazienti come quelli arruolati in questo studio potrebbe prevenire 3 casi aggiuntivi di eventi cardiovascolari. Tuttavia, lo stesso trattamento potrebbe causare 2 casi aggiuntivi di fratture ossee con ospedalizzazione.

Parole chiave: pioglitazone, ischemic stroke, TIA.

Conflitti d'interesse: Ford, Inzucchi, Kernan, Peduzzi, Ringleb, Schwartz, Spence, Viscoli e Young hanno dichiarato altri conflitti di interessi. Gli altri autori dichiarano di non aver conflitti di interesse. Studio finanziato con un contributo del National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

Note

Il pioglitazone è in commercio in Europa anche come farmaco equivalente. Nel corso degli anni è stato sottoposto a numerose valutazioni, soprattutto di sicurezza, da parte dell'EMA. Queste informazioni sono disponibili alla pagina web:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000285/human_med_000624.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Riferimento bibliografico

Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med. 2016 Feb 17. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930.

I flavonoidi del bergamotto migliorano il profilo cardio-metabolico in soggetti con moderata ipercolesterolemia. Uno studio prospettico a 6 mesi

A cura della Dott.ssa Lara Testai

Le statine rappresentano la classe di farmaci più comunemente utilizzata nei casi di ipercolesterolemia; la loro efficacia è dimostrata da tempo, tuttavia gli effetti avversi (miopatie, rabdomiolisi, epatotossicità, rallentamento della crescita della popolazione pediatrica) molto spesso spingono i pazienti a cercare rimedi terapeutici alternativi, arrivando ad utilizzare integratori alimentari e approcci nutraceutici. Al momento sono disponibili svariati rimedi a base di soia o riso rosso fermentato, con note proprietà protettive sulla disfunzione endoteliale e la stabilizzazione della placca aterosclerotica e in grado di migliorare il profilo lipidico.

A tal riguardo, molteplici proprietà benefiche in termini di riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare sono state dimostrate anche per i flavonoidi presenti nei frutti del genere Citrus. Tra questi uno dei più comuni è il Citrus bergamia Risso (fam. Rutaceae), comunemente chiamato bergamotto, il cui frutto è ricco dei glicosidi neoeriocitrina, neoesperidina e naringina.

Gli autori riportano i risultati di uno studio prospettico eseguito a 6 mesi su 80 soggetti con una diagnosi di ipercolesterolemia moderata (con concentrazioni plasmatiche di LDL-C nel range 160-190 mg/dl).

I soggetti arruolati sono stati divisi in quartili sulla base dei livelli di LDL-C misurati al momento dell'inclusione nello studio, quindi il primo quartile (Q1) includeva i soggetti con i livelli di LDL-C compresi tra il valore più basso e il 25% del valore massimo, il secondo quartile (Q2) includeva i soggetti con valori tra il 25 e il 50% del valore massimo, il terzo quartile (Q3) con valori tra il 50 e il 75% ed infine il quarto quartile (Q4) con valori compresi tra il 75% e il valore più alto.

Quindi, i soggetti arruolati, naïve dal trattamento con statine, venivano trattati una volta al giorno con Bergavit®, un estratto di flavonoidi provenienti dal succo di bergamotto, contenente 150 mg di flavonoidi (pari al 28-30% della dose, di cui 16% neoeriocitrina, 47% neoesperidina, 37% naringina).

L'obiettivo dello studio era valutare gli effetti dell'integrazione di Bergavit® sui parametri cardio-metabolici.

In aggiunta ai parametri di colesterolo totale (TC), trigliceridi (TG), HDL-C e LDL-C, gli autori valutavano anche 11 distinte sotto-classi di lipoproteine, frazionate sulla base della diversa densità in: VLDL, IDL A, IDL B, IDL C e 7 sotto-frazioni LDL-C, usando l'unica procedura approvata dalla FDA. In aggiunta a questi parametri ematici, tutti i soggetti, il giorno dell'arruolamento (baseline) e al termine del trattamento (dopo 6 mesi), erano sottoposti ad esame dello spessore intima-mediale della carotide (cIMT).

Dopo 6 mesi di trattamento con Bergavit® i parametri antropomorfici erano leggermente migliorati, sebbene le differenze non fossero statisticamente significative e il profilo lipidico era

significativamente migliorato, con una diminuzione dei livelli di TC, LDL-C ($p<0.0001$) e TG ($p=0.0020$) e un aumento di HDL-C ($p=0.0007$). In particolare gli autori portano all'attenzione il fatto che la maggiore diminuzione dei valori di LDL-C si registrava nei soggetti inclusi nel Q3 e Q4, suggerendo che l'efficacia del supplemento dietetico potesse essere direttamente correlata con i livelli di LDL-C. L'analisi delle sotto-frazioni lipidiche metteva inoltre in evidenza il fatto che Bergavit® fosse in grado di influenzare non solo la quantità, ma anche la qualità delle particelle LDL-C; infatti si osservava un aumento delle particelle più grandi (LDL1) a scapito delle più piccole e dense (LDL3-5), ritenute essere strettamente correlate con il rischio di patologie coronariche, l'infarto del miocardio e la progressione dei processi aterogenetici. Il marker di aterosclerosi, cIMT, risultava dopo 6 mesi diminuito del 25% ($p<0.0001$), in linea, secondo alcuni autori, con la diminuzione delle particelle lipidiche più piccole e dense.

Nell'insieme questo studio dimostra l'efficacia dell'integratore a base di Citrus flavonoidi, Bergavit®, sul rischio cardio-metabolico tipico nei pazienti dislipidemici, evidenziando l'elevato valore clinico nella prevenzione del rischio di patologie coronariche.

I meccanismi attraverso i quali i Citrus flavonoidi esercitano tali effetti protettivi possono essere molteplici, e il target più interessante al momento sembra essere l'attivazione dell'enzima sirtuin-1, che a sua volta attiva l'isoforma alpha della protein kinasi attivata dall'adenosina monofosfato (AMPKalpha), che svolge un ruolo chiave nel metabolismo cellulare.

Una criticità dello studio è la mancanza di un gruppo placebo verso cui confrontare i parametri analizzati, dato che tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti a trattamento con l'integratore in esame.

Riferimento Bibliografico:

Toth PP, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, Biancucci T, Geraci F, David S, Montalto G, Rizvi A, Rizzo M. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front. Pharmacol.* 2016 Jan 6;6:299. doi: 10.3389/fphar.2015.00299. eCollection 2015.

Parole chiave: Citrus flavonoidi, Bergavit®, rischio cardiovascolare, ipercolesterolemia.

Uso di antiacidi e metastasi cerebrali di nuova insorgenza in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazioni del recettore del Fattore di Crescita dell'Epidermide (EGFR) trattati in prima linea con inibitori della tirosin chinasi dell'EGFR di prima generazione

A cura della dott.ssa Carmen Ferrajolo

Gli inibitori della tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (*Epidermal Growth Factor-Tyrosine Kinase Inhibitor*, EGFR-TKI) migliorano la sopravvivenza senza progressione della malattia, la sopravvivenza generale e la qualità della vita in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazioni dell'EGFR e risultano meno tossici della terapia combinata a base di platino. Gli antiacidi diminuiscono dal 33 al 70% l'AUC della concentrazione plasmatica nel tempo di questi farmaci e il picco della concentrazione plasmatica nei volontari sani, ma resta ancora poco chiaro l'effetto delle interazioni farmaco-farmaco sugli esiti di sopravvivenza.

Il razionale del presente studio si basa sull'ipotesi che i pazienti con metastasi cerebrali di nuova insorgenza a seguito di carcinoma polmonare non a piccole cellule avrebbero più probabilità di essere soggetti alle interazioni tra farmaci antiacidi e inibitori della tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita dell'epidermide.

Lo studio ha valutato in maniera retrospettiva tutti i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule diagnosticato tra dicembre 2010 e dicembre 2013 presso il *Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital*, in Taiwan, e successivamente monitorati fino a Giugno 2015. Sono

stati inclusi pazienti con età maggiore di 18 anni, con carcinoma polmonare non a piccole cellule ad uno stadio avanzato confermato da esame citologico o istologico e con mutazione del recettore dell'EGF e trattati in prima linea con EGFR-TKI di prima generazione. Sono stati esclusi i pazienti precedentemente sottoposti ad una qualsiasi terapia bersaglio, a chemioterapia o ad immunoterapia.

La valutazione al basale effettuata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento includeva le caratteristiche cliniche (età, genere, fumo, punteggio dell'*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG, performance status*, diabete, mutazioni dell'EGFR, sede e sintomatologia delle metastasi in diversi organi) e i referti di radiografie e TAC al polmone, scintigrafia ossea e risonanza magnetica cerebrale. È stato registrato l'uso concomitante di farmaci antiacidi (inibitori di pompa protonica, IPP, o antagonisti del recettore H₂) e la durata della terapia, calcolata in percentuale rispetto alla durata della terapia con TKI. I pazienti erano definiti "utilizzatori" di antiacidi quando la durata delle due terapie si sovrapponeva oltre il 30%. In caso di trattamento con differenti antiacidi, è stato considerato solo l'antiacido con la più alta percentuale di *overlap* con la terapia del TKI.

Campioni biotipici sono stati ottenuti tramite broncoscopia, biopsia TC-guidata ed interventi chirurgici. Sonde *Scorpions* e DNA genomico estratto da tessuti in paraffina sono stati utilizzati per effettuare la genotipizzazione. La delezione dell'esone 19 e la mutazione L858R sono state considerate mutazioni "comuni", tutte le altre "non comuni". La risposta al trattamento con EGFR-TKI è stata misurata tramite radiografie al torace ogni 2-4 settimane e TAC ogni 2-3 mesi, mentre lo stato di malattia è stato valutato dal clinico durante le visite in conformità alle linee guida per la valutazione della risposta tumorale. La sopravvivenza senza progressione della malattia è stata calcolata come il periodo dal primo giorno di trattamento e alla progressione della malattia o al decesso antecedente la progressione provata della malattia o fino all'ultima visita durante il follow-up. La sopravvivenza generale è stata definita come il periodo di tempo dal primo giorno di trattamento con EGFR-TKI fino al decesso o alla perdita del follow-up o fino all'ultimo follow-up.

Su un totale di 1386 pazienti identificati con diagnosi di carcinoma polmonare, 511 presentavano la tipologia non a piccole cellule, il 57,2% dei quali (n= 277) con mutazione dell'EGFR. I 269 pazienti inclusi nell'analisi finale avevano in media 65 anni d'età ($\pm 12,3$ anni), erano prevalentemente di sesso femminile (58%), il 23,8% presentava metastasi di nuova insorgenza al cervello, il 44,2% alle ossa, il 13% al fegato e il 48% alla pleura.

Al termine dell'ultimo follow-up, la malattia era progredita nell'85% dei pazienti mentre quasi il 50% dei pazienti era ancora vivo. La sopravvivenza media senza progressione del carcinoma era di 10 mesi, quella generale di 22 mesi; il tasso di risposta parziale al trattamento era stimato del 79% e quello del controllo della malattia dell'88,5%. Sul totale, 57 pazienti (21,2%) erano in terapia concomitante con antiacidi (39 pazienti, 14,5%, con antagonisti del recettore H₂ e 18 pazienti, 6,7%, con IPP). Nella maggior parte dei pazienti (56,1%) l'*overlap* dei due trattamenti era superiore all'80%, nel 15,8% dei pazienti era compreso tra il 51 e l'80% e nel 28,1% tra il 31 e il 50%.

È emerso che la sopravvivenza senza progressione del carcinoma era significativamente associata ad uno score dell'ECOG inferiore a 2 ($p < 0,001$), a mutazioni comuni dell'EGFR ($p < 0,001$), a nessuna metastasi al cervello ($p = 0,001$), né alle ossa ($p < 0,001$), né al fegato ($p < 0,001$), né alla pleura ($p = 0,007$). Età, genere, presenza di diabete mellito, fumo, esito dell'esame istologico e uso di antiacidi non sembrano influenzare significativamente la sopravvivenza senza progressione della malattia. Tali risultati sono stati ottenuti sia dall'analisi univariata che da quella multivariata.

Il prolungamento della sopravvivenza generale era significativamente associato ad uno score dell'ECOG inferiore a 2 ($p < 0,001$), all'esito dell'esame istologico di adenocarcinoma ($p = 0,007$), a nessuna metastasi al cervello ($p < 0,001$), né alle ossa ($p < 0,001$), né al fegato ($p < 0,001$) e all'uso concomitante di antiacidi ($p = 0,002$). Età, genere, diabete, fumo, tipo di mutazione dell'EGFR e presenza di metastasi alla pleura non influenzavano significativamente la sopravvivenza generale. Risultati sovrapponibili sono emersi da entrambe le analisi, univariata e multivariata.

L'uso di antiacidi in pazienti con metastasi in diverse sedi non è risultato associato significativamente alla sopravvivenza senza progressione della malattia, sebbene nei pazienti

con metastasi al cervello di nuova insorgenza risulta essere un fattore di rischio di riduzione della sopravvivenza generale (11,8 mesi negli utilizzatori, 16,3 nei non utilizzatori; $p=0,041$). Non è, invece, emersa alcuna differenza tra i pazienti con metastasi ossee, epatiche e della pleura.

In conclusione, l'uso di antacidi sembra ridurre la sopravvivenza generale nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione dell'EGFR e in trattamento in prima linea con inibitori della tirosin chinasi dell'EGFR di prima generazione. Questa associazione risulta particolarmente marcata nei pazienti con metastasi al cervello di nuova insorgenza.

I risultati dello studio devono essere interpretati considerando alcune limitazioni. La mancanza di accesso ai dati seriali sulla concentrazione plasmatica degli inibitori della tirosin chinasi non ha consentito di valutare e confermare l'effettiva riduzione dei livelli sierici ad opera dell'effetto dei farmaci antiacidi. Inoltre, nonostante rappresenti la prima evidenza sull'effetto dei farmaci antiacidi sulla sopravvivenza generale in pazienti con le caratteristiche su descritte, lo studio è stato realizzato in maniera retrospettiva e su un numero esiguo di pazienti, pertanto i risultati devono essere confermati da studi prospettici.

** la scala dello stato di performance della Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è un indicatore clinico della qualità della vita in pazienti oncologici che quantifica l'impatto della malattia sulle abilità quotidiane del paziente (dal prendersi cura di sé, alle attività giornaliere e abilità fisiche come camminare, lavorare, ecc). La scala è descritta ad intervalli di 10 punti dove il 100% (ECOG=0, nessuna limitazione) rappresenta il punteggio massimo e lo 0% (ECOG=10, morte) ne rappresenta il minimo.*

Parole chiave: antacidi, carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione del recettore dell'EGF, metastasi cerebrali

Riferimento bibliografico

Yu-Mu Chen, et al. Antacid use and de novo brain metastases in patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer who were treated using first-line first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. PLoS One 2016 Feb 19;11(2):e0149722. DOI:10.1371/journal.pone.0149722.

Effetti su una popolazione anziana del trattamento con testosterone

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La concentrazione plasmatica di testosterone diminuisce con l'età. E' possibile che questo sia una delle cause di sintomi quali diminuzione della prestazione fisica, del desiderio sessuale e dell'energia. Alcuni studi sull'effetto della supplementazione di testosterone in anziani hanno dimostrato un aumento della massa muscolare e diminuzione della massa grassa ma nessun effetto sulla performance fisica, sulla funzione sessuale e sull'energia. Rimane però ignoto se sia utile la supplementazione con testosterone in anziani con bassi livelli di testosterone.

Gli studi clinici sul testosterone qui presentati hanno valutato in anziani over 65 sintomatici se elevare i livelli di testosterone per un anno ad un livello comparabile a quello di uomini di età compresa tra i 19 e i 40 anni comporti benefici nella sfera sessuale, nella performance fisica e nella sensazione di fatica.

Gli studi clinici sul testosterone sono un set coordinato di sette studi in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in 12 siti. Per essere arruolati in uno di questi studi i partecipanti dovevano essere qualificati per l'arruolamento in almeno uno dei tre studi principali: lo studio sulla funzione sessuale, lo studio sulla funzione fisica e lo studio sulla vitalità (energia/fatica). Ogni partecipante poteva essere arruolato in più di uno studio. I partecipanti potevano ricevere o gel contenente testosterone o gel senza testosterone (placebo). L'efficacia è stata valutata alla visita di baseline e a 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento. Dati sugli eventi avversi sono stati raccolti durante lo studio e nei 12 mesi successivi. Il manoscritto qui riassunto riporta i risultati osservati con i 3 studi principali e gli effetti avversi.

I partecipanti sono stati reclutati principalmente tramite mail di massa. Chi ha risposto è stato selezionato, inizialmente tramite intervista telefonica e, successivamente, con due visite cliniche. Criteri di inclusione sono stati età superiore ai 64 anni e livelli di testosterone medi inferiori a 275 ng/decilitro. Criteri di esclusione sono stati anamnesi di tumore prostatico, rischio di comparsa di un tumore prostatico superiore al 35% secondo la scala "Prostate Cancer Risk Calculator", problematiche prostatiche con uno score superiore a 19 secondo la scala "Prostate Symptom Score", condizioni che portano all'ipogonadismo, utilizzo di farmaci che modificano i livelli di testosterone, rischio cardiovascolare elevato, depressione severa e condizioni che avrebbero potuto interferire con l'interpretazione dei risultati.

Per essere incluso nello studio clinico sulla funzione sessuale il soggetto doveva presentare una diminuzione della libido (riportata dallo stesso soggetto attraverso la scala DISF-M-II) con un punteggio inferiore a 21 (range 0-33, essendo 33 il desiderio sessuale massimo) e un partner con la disponibilità ad avere almeno 2 rapporti sessuali al mese. Per essere incluso nello studio clinico sulla funzione fisica il soggetto doveva presentare difficoltà nel camminare o salire le scale ad una velocità superiore a 1,2 m/secondo durante 6 minuti di cammino. Sono stati esclusi uomini ospedalizzati o con patologie artritiche. Per essere incluso nello studio clinico sulla vitalità il soggetto doveva presentare una bassa vitalità (riportata dallo stesso soggetto) ed un punteggio inferiore a 40 nella scala della fatica denominata FACIT (range 0-52, corrispondendo il punteggio di 52 a nessuna fatica).

I soggetti sono stati randomizzati ad uno dei due trattamenti tramite una tecnica che permette di bilanciare i fattori di bilanciamento con una probabilità dell'80%. I fattori di bilanciamento adottati sono stati: il sito dello studio, le concentrazioni plasmatiche di testosterone alla visita di screening (maggiore o minore di 200 ng/dl), età (maggiore o minore di 75 anni), utilizzo/non utilizzo di antidepressivi, uso/non uso di sildenafil o farmaci della stessa classe.

La dose con cui sono stati inizialmente trattati i pazienti nel gruppo testosterone è stata di 5 grammie/die tramite gel al testosterone all'1%. I livelli serici di testosterone sono stati misurati ai mesi 1, 2, 3, 6 e 9 in un laboratorio centralizzato e il dosaggio del testosterone è stato modificato in modo da ottenere la concentrazione plasmatica all'interno del target desiderato. Per mantenere il cieco, quando veniva deciso di modificare il dosaggio in un soggetto trattato con testosterone, veniva modificato il dosaggio ad un altro soggetto trattato con placebo.

Alla fine dello studio sono stati misurati i livelli di testosterone totale, testosterone libero, diidrotestosterone, estradiolo, la proteina legante gli ormoni sessuali. I campioni di un soggetto prelevati ai diversi tempi sono stati congelati e valutati contemporaneamente nel corso dello stesso test per diminuire la variabilità. La PSA e un esame rettale sono stati effettuati alla visita dei mesi 3 e 12. La PSA è stata misurata anche al mese 18. Ad ogni visita sono stati annotati gli eventi avversi ed è stato somministrato un questionario sugli eventi cardiovascolari.

Gli outcome dello studio sono stati valutati dopo 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento. Gli outcome primari di efficacia di ciascun studio clinico e gli outcome secondari dello studio clinico sull'attività fisica sono stati valutati anche nei partecipanti agli altri studi.

L'outcome primario dello studio clinico sulla funzione sessuale era la variazione del punteggio dell'attività sessuale misurato tramite questionario PDQ-Q4 (range 0-12, essendo 12 l'attività sessuale massima). Outcome secondari, variazione del punteggio relativo alla funzione erettile (sempre tramite questionario) e al desiderio sessuale (DISF-M-II).

L'outcome primario dello studio clinico sulla funzione fisica è stata la percentuale di uomini che ha aumentato di almeno 50 metri la distanza percorsa in 6 minuti. Outcome secondario è stata la percentuale di uomini che ha aumentato di almeno 8 punti il punteggio PF-10, l'aumento del punteggio PF-10 e dei metri percorsi nel test di 6 minuti.

L'outcome primario dello studio clinico sulla vitalità è stata la percentuale di uomini che ha aumentato di almeno 4 punti il punteggio FACIT. Outcome secondario è stato l'aumento del punteggio FACIT, il punteggio nella scala di vitalità, i punteggi della scala PANAS che valuta gli affetti (range 5-50 per gli affetti positivi e negativi, essendo 50 la massima intensità di affetto) e quella PHO-9 che valuta la presenza e il grado di depressione.

Sono stati screenati 51085 uomini e ne sono stati arruolati 790. I partecipanti avevano un rate relativamente alto di condizioni coesistenti: nel 62,9% dei soggetti obesità, nel 71,6% ipertensione, nel 14,7% infarto del miocardio in anamnesi. Le condizioni coesistenti ed altre condizioni erano ugualmente distribuite nei due gruppi. 705 uomini dei 790 arruolati hanno

completato lo studio. Il trattamento con testosterone ha aumentato il testosterone al livello voluto (al di sopra dei limiti inferiori del range nei soggetti di 19-40 anni) nel 91% degli uomini trattati.

Il punteggio PDQ-Q4 (attività sessuale) è aumentato di più nel gruppo trattato con testosterone che nel gruppo placebo, sia nei soggetti arruolati nello studio sulla funzione sessuale (0,58, $P<0,001$) sia nei soggetti arruolati in tutti gli studi (0,62 punti, $P<0,001$). Anche il desiderio sessuale e la funzione erettile sono aumentate secondo il test DISF-M-II (2,93 punti, $P<0,001$) e il test IIEF (2,64 punti, $P<0,001$).

Nello studio clinico sulla funzione fisica non sono state osservate differenze tra il gruppo trattato e il quello placebo rispetto all'outcome primario (percentuale di uomini che ha aumentato di almeno 50 metri la distanza percorsa in 6 minuti)(odd ratio 1,42; $P=0,20$) considerando solo gli arruolati in quello studio. Considerando, invece, i soggetti arruolati in tutti gli studi, si sono osservate differenze sia relative all'outcome primario (odd ratio 1,76; $P=0,003$), sia relative agli outcome secondari (distanza percorsa aumentata di 6,69 m, differenza nel punteggio PF-10 di 3,06 e odd ratio di 1,5 nella percentuale di soggetti con un incremento di almeno 8 punti nella stessa scala con P comprese tra 0,02 e 0,002).

Un effetto simile, relativamente all'outcome primario, è stato osservato nello studio sulla vitalità. Un effetto benefico del testosterone si è osservato solo nei soggetti arruolati in tutti gli studi relativamente al punteggio FACIT-fatica ($P=0,006$). Si sono invece osservati benefici derivanti al testosterone nel gruppo di uomini arruolati in questo studio relativamente al punteggio SF-36 (vitalità)(2,41 punti, $P=0,03$), PANAS positivo (intensità degli affetti positivi)(0,47 punti, $P=0,04$), PANAS negativo (intensità degli affetti negativi)(-0,49 punti, $P<0,001$), PHQ-9 (depressione)(-0,72 punti, $P=0,004$).

Gli effetti del trattamento non sono variati significativamente in funzione di età, BMI o razza.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, 23 uomini trattati con testosterone hanno mostrato un incremento della PSA (vs 8 nel gruppo placebo). Un uomo trattato con testosterone ha presentato cancro prostatico durante lo studio. Due uomini nel gruppo testosterone e uno nel gruppo placebo hanno presentato cancro prostatico nell'anno successivo allo studio. In 7 soggetti trattati con testosterone sono stati osservati livelli di emoglobina superiori a 17,5 g/dl (nessuno nel gruppo placebo). L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è stata identica durante il trattamento (7 vs 7) e più frequente nel gruppo placebo nell'anno successivo al trattamento (9 vs 2).

Gli autori sottolineano che il beneficio dell'assunzione di testosterone è presente ma l'incremento dell'attività sessuale e fisica e della vitalità/energia appaiono modeste dal punto di vista quantitativo. D'altra parte, l'effetto appare essere clinicamente rilevante perché gli uomini trattati con testosterone riferiscono un beneficio in questi aspetti superiore a quello riferito da chi ha assunto placebo. Per quanto riguarda la sfera sessuale, gli inibitori della fosfodiesterasi 5 hanno un effetto più marcato. Il beneficio rispetto alla sensazione di fatica è meno rilevante rispetto al beneficio sull'umore e sui sintomi depressivi.

Le dimensioni del campione e i criteri di arruolamento non permettono di trarre conclusioni relativamente al rischio di cancro alla prostata nei pazienti trattati con testosterone. Inoltre, in questo studio non è stato osservato un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con testosterone ma il campione è troppo piccolo per giungere a conclusioni significative.

Gli autori commentano che le conclusioni dello studio possono essere applicate esclusivamente agli anziani over 65 con livelli di testosterone al di sotto i quelli considerati normali nei giovani adulti.

In uomini sintomatici di età uguale o superiore ai 65 anni, portare le concentrazioni plasmatiche di testosterone ai livelli considerati normali per uomini dell'età compresa tra 19 e 40 anni ha un beneficio moderato relativamente alla funzione sessuale e alcuni benefici rispetto all'umore e ai sintomi depressivi. I benefici sono inferiori per quanto riguarda l'attività fisica e la sensazione di fatica (vitalità). Il numero di partecipanti è troppo piccolo per permettere conclusioni relative alla sicurezza del trattamento.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato co-finanziato dalla AbbVie (precedentemente nota come Solvay and Abbott Laboratories) che ha anche fornito il farmaco e il placebo. D'altra parte la AbbVie non ha partecipato al disegno dello studio né alla sua conduzione, analisi e revisione dei dati. Un certo numero di autori hanno ricevuto denaro da cause farmaceutiche, inclusa la AbbVie, in qualità di consulenti.

Parole chiave: testosterone, anziani, attività sessuale, fatica, attività fisica

Riferimenti bibliografici

Snyder P.J. et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med 2016;374: 611-24.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

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

DISCLAMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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