



Newsletter numero 188 dell' 01.05.2016

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

- Possibili problematiche e raccomandazioni sulla sostituzione dei farmaci antiepilettici originator con generici: una revisione sistematica
- Efficacia clinica e cardiotossicità di una dose fissa mensile di Trastuzumab nel carcinoma mammario HER2-positivo
- Associazione tra terapia con aspirina e outcome nei pazienti in condizioni critiche: un studio di coorte
- Studio prospettico sull'associazione XELOX e bevacizumab come terapia di prima-linea condotto su pazienti Giapponesi con cancro del colon metastatico(KSCC 0902).
- I fattori associati con la polifarmacoterapia e l'eccessiva polifarmacoterapia negli anziani con disabilità intellettive differiscono da quelli della popolazione generale: uno studio osservazionale trasversale su scala nazionale
- Correlazione tra immunogenicità, livelli di farmaco ed attività della malattia in una coorte di pazienti italiani affetti da artrite reumatoide trattati con tocilizumab

- Farmaci in Evidenza -

- Valutazione della trombosi da dispositivo medico e esito clinico associato al dispositivo di chiusura dell'appendice atriale sinistra WATCHMAN per la protezione embolica in pazienti con fibrillazione atriale (dal PROTECT-AF Trial)
- Una revisione dell'efficienza clinica ed economica della ventilazione meccanica a pressione positiva continua rispetto all'utilizzo di dispositivi orali e cambiamenti nello stile di vita per il trattamento della sindrome delle apnee ostruttive del sonno
- Stent rivestiti da polimero biodegradabile versus stent di seconda generazione a rilascio di farmaco: meta-analisi e revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati

Possibili problematiche e raccomandazioni sulla sostituzione dei farmaci antiepilettici originator con generici: una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

A livello mondiale si stimano circa 50 milioni di pazienti epilettici, 40 milioni dei quali provenienti dai paesi in via di sviluppo, dove si registra un'incidenza di 190 nuovi casi ogni 100.000 persone. Con i farmaci antiepilettici circa il 70% dei pazienti ha ottenuto una remissione delle crisi epilettiche e una qualità della vita migliore.

Negli ultimi decenni l'uso sempre più crescente di farmaci generici, a parità di efficacia con gli originator, ha aumentato l'aderenza alla terapia grazie al minor costo e ridotto la spesa farmaceutica. Tuttavia, nel caso della terapia con antiepilettici, diverse evidenze dalla letteratura e dalle società scientifiche suggerivano di non sostituire il farmaco originator con un generico o di farlo con molta cautela, a causa di possibili complicazioni cliniche, che però non sono state ancora esaminate.

L'obiettivo della presente revisione è di identificare i possibili problemi derivanti dalla sostituzione degli antiepilettici originator con i corrispettivi generici con focus sui parametri farmacocinetici, gli esiti desiderati e le raccomandazioni di diverse associazioni.

Sono state consultate diverse banche dati tra cui PubMed, Google Scholar, Medline, Embase e Scopus nel periodo 1980-2015 in accordo alle seguenti parole-chiave: "sostituzione con generico", "farmacocinetica", "bioequivalenza", "biodisponibilità", "bioinequivalenza" e "stretto indice terapeutico", insieme al nome dei farmaci antiepilettici generici in diverse combinazioni. Dei 204 studi selezionati, dopo esclusione di 51 duplicati e 68 studi che non rispondevano ai criteri di inclusione, sono stati analizzati 68 studi. Di seguito sono riportati i risultati principali della revisione.

Possibili problemi legati all'uso di farmaci antiepilettici generici

Come suggerito da diverse linee guida, in caso di una sostituzione con un generico, le concentrazioni plasmatiche del farmaco antiepilettico devono essere monitorate prima e dopo la sostituzione e, se richiesto un aggiustamento della dose, bisogna farlo in modo da evitare esposizioni a farmaco troppo basse (con rischio di fallimento terapeutico) o troppo alte (con rischio di comparsa di eventi avversi). Ancor di più per alcuni nuovi antiepilettici, per i quali non sono state ancora riportate le concentrazioni plasmatiche, la raccolta sistematica dei dati sulle concentrazioni sieriche durante lo switch con generici offre l'opportunità di valutare la bioequivalenza e di identificare i potenziali rischi per i pazienti. Tre aspetti fondamentali sono stati attentamente rivisitati.

Caratteristiche farmacocinetiche degli antiepilettici

Gli antiepilettici presentano diverse variabili farmacocinetiche che possono influenzare bruscamente la probabilità di problemi associati con lo switch con il generico. Pertanto, il medico prescrittore deve valutare attentamente il motivo dello switch da originator a generico e l'eventuale rischio di condizioni cliniche avverse a cui esporrebbe il paziente. Un esempio è rappresentato dal possibile aumento della frequenza delle crisi epilettiche e della tossicità in seguito alla sostituzione del farmaco di marca carbamazepina e fenitoina (rispettivamente) con il corrispettivo prodotto equivalente. In generale, con un farmaco con stretto indice terapeutico, come alcuni antiepilettici, una piccola differenza nell'assorbimento può impattare negativamente sugli esiti clinici. Questa considerazione costringe il clinico a monitorare continuamente le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci, soprattutto quando sono sostituiti con i corrispondenti generici.

Criteri di bioequivalenza

Il miglior approccio per assicurare l'equivalenza terapeutica è la bioequivalenza, secondo cui due farmaci per essere tali devono provvedere agli stessi effetti clinici desiderati. La bioequivalenza si basa sul confronto di due indicatori farmacocinetici di biodisponibilità, la massima concentrazione plasmatica di farmaco (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC). I criteri stabiliti dalla maggior parte delle agenzie regolatorie per definire due prodotti bioequivalenti consistono nel verificare che le stime del rapporto fra le due misure di biodisponibilità siano

comprese entro l'intervallo 80%-125%, con un intervallo di confidenza al 90%. Quindi, nella pratica, farmaci generici presentano rapporti di C_{max} e AUC molto vicini all'unità. Per quanto riguarda due generici di uno stesso originator, potrebbero presentare differenze nei valori di C_{max} e AUC. Questo si verifica specialmente con farmaci originator con uno stretto indice terapeutico, con scarsa solubilità, con parametri farmacocinetici non lineari oppure con effetti inibitori o stimolanti degli enzimi epatici, come nel caso degli antiepilettici. Due recenti articoli sulla valutazione quantitativa dei generici degli antiepilettici, dove sono stati considerati sia l'intervallo classico di bioequivalenza (80-125%), sia uno più stretto (90-111,11%), hanno suggerito che i generici degli antiepilettici non dovrebbero essere considerati terapeutamente equivalenti. Difatti, l'approvazione dei prodotti generici con stretto indice terapeutico in base ai parametri di bioequivalenza è fortemente messa in discussione perché minime variazioni di questi parametri possono tradursi in notevoli differenze degli effetti terapeutici.

Un'altra importante considerazione è che non sempre si usa il generico della stessa azienda produttrice, ma spesso la fonte di dispensazione è legata alla disponibilità del generico a costo più basso. Al fine di evitare complicazioni derivanti dalla sostituzione del generico, medici e farmacisti tendono a selezionare sempre farmaci di marca, soprattutto per pazienti ad alto rischio. Come riportato in diversi studi, i medici prescrittori evitano o si oppongono alla sostituzione dell'antiepilettico originator con quello generico a causa dell'alto rischio di aumento della frequenza delle crisi epilettiche.

Pazienti ad alto rischio

A causa delle scarse evidenze scientifiche circa le conseguenze della sostituzione di farmaci antiepilettici originator con generici in questi particolari gruppi di pazienti, i medici e i farmacisti dovrebbero valutare con attenzione i problemi e i rischi quando sostituiscono l'antiepilettico originator con il generico. Alcuni potenziali rischi includono la limitata disponibilità di medicinale al dosaggio e forma farmaceutica specifica, l'eliminazione del farmaco in pazienti con compromessa funzionalità renale o epatica, le interazioni farmacocinetiche tra terapie concomitanti.

Sebbene lo switch a farmaci generici sia preferibile per ridurre la spesa farmaceutica, le evidenze scientifiche sulla terapia antiepilettica sconsigliano la sostituzione originator-generico e generico-generico nei pazienti epilettici, soprattutto in alcuni gruppi ad alto rischio. Oltretutto, considerati i criteri di bioequivalenza piuttosto ampi (80-120%), è possibile che minime variazioni di biodisponibilità tra farmaci equivalenti possano risultare in esiti clinici significativamente differenti e, quindi, richiedere un continuo monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche al fine di evitare fallimenti terapeutici e comparsa di eventi avversi.

Alcuni farmaci antiepilettici, divalproex e topiramato, sono utilizzati anche nella terapia profilattica dell'emicrania. A causa della mancanza di evidenze e di linee guida sulla sostituzione di originator con generici in pazienti con emicrania, la presente revisione non ha esaminato i potenziali rischi di sostituzione del farmaco originator con generico in questi pazienti.

Parole chiave: antiepilettici, generici, switch, revisione.

Conflitto di interesse: Nessun conflitto d'interesse dichiarato.

Riferimento bibliografico

Atif M, et al. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. SpringerPlus (2016) 5:182.

Efficacia clinica e cardiotoxicità di una dose fissa mensile di Trastuzumab nel carcinoma mammario HER2-positivo

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il Trastuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al dominio extracellulare di HER2, un fattore di crescita transmembrana.

Diversi studi clinici hanno già dimostrato che il trattamento di tumori metastatici della mammella (*breast cancer*, BC) che sovraesprimono HER2 con Trastuzumab, da solo o in associazione con chemioterapia, migliora in modo significativo il tempo di progressione, la durata della risposta e la sopravvivenza dei pazienti.

L'effetto collaterale più comune del Trastuzumab è la cardiomiopatia, che colpisce un range di pazienti tra il 2,8% e il 3,3%. Questa cardiotoxicità sembra essere reversibile, e la disfunzione ventricolare sinistra spesso si normalizza in seguito ad interruzione del trattamento con Trastuzumab. I diversi studi che hanno valutato l'efficacia del Trastuzumab hanno utilizzato diverse dosi e una diversa frequenza di somministrazione.

In questo studio retrospettivo, gli autori hanno cercato di analizzare i risultati dei pazienti con tumore alla mammella metastatico trattati sia con una dose fissa (440 mg di Trastuzumab somministrato in infusione mensile) o con un protocollo trisettimanale di infusione con dose scelta in base al peso. L'efficacia della dose fissa mensile di Trastuzumab è stata valutata misurando il tempo di progressione e la sopravvivenza globale dei pazienti. È stato inoltre valutato il rischio di cardiotoxicità.

Sono stati raccolti i dati provenienti da pazienti con BC HER2-positivi trattati con Trastuzumab da settembre 2006 a dicembre 2014. Le informazioni e i dati clinici di laboratorio dei pazienti sono stati raccolti e analizzati dalle cartelle cliniche. I pazienti sono stati analizzati in funzione della modalità di somministrazione: singola infusione mensile (gruppo QM) oppure protocollo di somministrazione trisettimanale con dose in base peso (gruppo Q3W).

I pazienti sono stati trattati secondo le indicazioni cliniche (il Trastuzumab è stato quindi spesso combinato con la chemioterapia). Nella fase iniziale di BC, il gruppo Q3W ha ricevuto il trattamento con Trastuzumab con una dose di carico di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane fino a 1 anno. Nel gruppo QM, il Trastuzumab è stato somministrato come 440 mg di dose fissa mensile per 12 mesi. Nel BC metastatico, il Trastuzumab è stato somministrato fino a progressione della malattia.

Per valutare la cardiotoxicità l'ecocardiografia è stata eseguita prima del trattamento e ogni 3-6 mesi.

208 pazienti con BC in stadio precoce HER2-positivo e 92 pazienti con BC metastatico HER2-positivo sono stati trattati con una terapia contenente Trastuzumab.

La sopravvivenza della coorte metastatica è stata valutata con il *log-rank test* e con il grafico di Kaplan-Meier. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i gruppi Q3M e QM.

Un totale di 261 pazienti sono stati arruolati per analizzare i fattori di rischio cardiovascolare.

Di questi, trentanove pazienti sono stati esclusi a causa di una valutazione ecocardiografica irregolare e di una mancanza di informazioni mediche sui fattori di rischio cardiovascolare.

L'incidenza di LVEF (*left ventricular ejection fraction*) asintomatiche è diminuita del 10,7%, e non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi ($p = 0,693$). Escludendo i pazienti asintomatici, l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia è stata del 3,4%.

Sei di questi pazienti erano nel gruppo Q3W, tre erano nel gruppo QM. Nessuna morte per patologie cardiache si è verificata nella popolazione in studio. Non è stata riscontrata alcuna differenza nel tempo di insorgenza di patologia cardiovascolari.

In conclusione, un regime di dose fissa di Trastuzumab risulta semplice per la pratica clinica quotidiana. Il rischio di insorgenza di effetti collaterali cardiovascolari è simile a quello riscontrato in precedenti studi clinici. Il regime è, inoltre, anche economicamente vantaggioso. Studi su larga scala con un più lungo periodo di *follow-up* sono necessari per confermare questi risultati.

Parole chiave: Cancro alla mammella, Trastuzumab, Cardiotoxicità

Conflitto di interessi: Nessuno

Riferimenti bibliografici: Wu YY, Huang TC, Tsai TN, Chen JH, Dai MS, Chang PY, Ho CL, Ye RH, Chung TR, Chen YC, Chao TY. The Clinical Efficacy and Cardiotoxicity of Fixed-Dose Monthly Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: A Single Institutional Analysis. PLoS One. 2016 Mar 8;11(3)

Associazione tra terapia con aspirina e outcome nei pazienti in condizioni critiche: un studio di coorte

A cura del Prof. Andrea Tarozzi

La sepsi e l'insufficienza multiorgano (MOF) sono le principali cause di morte nelle unità di terapia intensiva (UTI). Diversi studi dimostrano che le piastrine svolgono un ruolo importante nella progressione della MOF nei soggetti in condizioni critiche di salute. Le piastrine influenzano in maniera significativa i processi infiammatori attraverso il rilascio di citochine, chemochine, e lipidi che hanno proprietà pro- o anti-infiammatorie, e di attivazione del sistema del complemento. Inoltre, le piastrine favoriscono il rilascio di proteine antimicrobiche e nelle infezioni batteriche, insieme ai neutrofili, mediano il coinvolgimento di monociti, neutrofili e cellule endoteliali che portano a funzioni cellulari come la produzione di citochine, specie reattive dell'ossigeno nonché reclutamento e immigrazione di leucociti al sito di danni ai tessuti.

In questo contesto, recenti studi osservazionali suggeriscono che i farmaci antiaggreganti piastrinici possono ridurre biomarcatori come la proteina C-reattiva, CD62P solubile, CD54, citochine pro-infiammatorie e coniugati di piastrine e leucociti nei soggetti in condizioni critiche di salute.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'associazione tra la terapia con aspirina durante il ricovero in terapia intensiva e tutte le cause di mortalità in una coorte di soggetti in condizioni critiche di salute.

Il disegno sperimentale ha previsto uno studio di coorte retrospettivo, condotto nelle UTI per adulti del King Abdulaziz Medical City, un centro di riferimento accademico per la cura terziaria a Riyadh, in Arabia Saudita. Lo studio retrospettivo ha considerato due studi clinici randomizzati e controllati (ISRCTN 07413772 e ISRCTN 96.294.863). Il primo studio clinico, condotto tra gennaio 2004 e marzo 2006, ha selezionato 523 soggetti per valutare la differenza di mortalità tra i soggetti sottoposti a terapia insulinica intensiva (IIT) o convenzionale (CIT). Il confronto non ha mostrato differenze significative di mortalità (13,5% vs 17,1%, $p = 0,3$). Il secondo studio, condotto tra aprile 2006 e gennaio 2008, ha selezionato 240 soggetti a sottoalimentazione permissiva o alimentazione condizionata con IIT o CIT. Lo studio non ha registrato differenze di mortalità tra i soggetti con i diversi regimi alimentari (rispettivamente, 18% vs 23%, $p = 0,34$).

L'analisi retrospettiva dei due studi clinici ha considerato diversi parametri come età, sesso, punteggio di gravità delle condizioni di salute secondo i criteri di APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) e SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), co-morbilità di malattie croniche, storia di diabete mellito, diagnosi di ammissione, ventilazione meccanica (MV), sepsi e sepsi grave al momento del ricovero. Sono stati considerati anche l'uso di statine, i livelli di bilirubina e di creatinina sierica, il punteggio di GSC (Glasgow Coma Scale) al momento dell'ammissione e l'uso di vasopressori. L'analisi ha previsto come outcomes primari la mortalità in UTI e ospedaliera. Sono stati considerati anche outcomes secondari come lo sviluppo di sepsi grave durante la degenza in UTI, la durata di permanenza in ospedale e UTI, e la durata di MV. I 763 soggetti sono stati, poi, divisi in due gruppi in base all'assunzione di aspirina durante la loro permanenza in UTI. I soggetti che ricevevano aspirina (81 mg al giorno) erano 154 (20,2%). In generale, questi soggetti erano più anziani, probabilmente maschi, avevano un punteggio più alto di APACHE II, una maggiore probabilità di assumere statine, di avere dei livelli più alti di creatinina sierica e più bassi di piastrine, di essere

diabetici con malattie cardiache, renali e respiratorie. Queste differenze aggiustate per propensity score diventavano, comunque, insignificanti.

L'analisi multivariata aggiustata per propensity score non ha registrato una associazione significativa tra la terapia con aspirina e gli outcomes primari come la mortalità in UTI (OR 1,18, 95% CI 0,69-2,02, P = 0,55) e la mortalità ospedaliera (OR 0,95, 95% CI 0,61-1,50, P = 0,82). Queste evidenze sono state confermate nell'analisi di sottogruppi di soggetti. Al contrario, la terapia con aspirina è stata associata con un rischio significativo più elevato di sepsi grave acquisita in terapia intensiva (OR 1,70, 95% CI 1,08-2,70, P = 0,02), di durata di MV (stima 2,7 giorni, 95% CI 0,51- 4,9, P = 0,02) e soggiorno in UTI (stima 2,67 giorni, il 95% CI 0,38-4,10, P = 0,02).

I risultati di questo studio evidenziano che gli effetti della terapia con aspirina durante il ricovero in terapia intensiva non diminuisce la mortalità, ma piuttosto aumenta la morbilità di soggetti in condizioni critiche di salute.

Nel loro insieme questi risultati non contribuiscono a chiarire i vantaggi terapeutici dell'aspirina in soggetti in condizioni critiche di salute. Attualmente, ci sono due studi clinici in corso che analizzano le relazioni tra la terapia con aspirina e la sepsi grave e/o shock settico (NCT01784159) o la sindrome da distress respiratorio acuto (NCT01504867).

I principali limiti di questo studio sono: i) l'analisi statistica che non considera tutti i potenziali *bias*, controllati solo in parte con l'aggiustamento *propensity score*; ii) lo studio clinico di natura monocentrico; iii) la mancanza di dati sulla motivazione e durata della terapia con aspirina prima del ricovero in UTI, di informazioni sulla prescrizione di altri agenti antiplastrinici e di eventuale trasfusione di piastrine. In ultimo, lo studio non considera gli effetti collaterali dell'aspirina come il rischio di sanguinamento o lo sviluppo di danno polmonare acuto.

Conflitti d'interesse: Gli autori non dichiarano conflitti d'interesse.

Parole chiave: aspirina, terapia intensiva, insufficienza multiorgano, sopravvivenza.

Riferimenti bibliografici: Al Harbi SA et al. Association between aspirin therapy and the outcome in critically ill patients: a nested cohort study. BMC Pharmacol Toxicol. 2016 Feb 5;17(1):5.

Studio prospettico sull'associazione XELOX e bevacizumab come terapia di prima-linea condotto su pazienti Giapponesi con cancro del colon metastatico(KSCC 0902)

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il cancro del colon (CRC) è il secondo tipo di cancro più comune e la terza causa di morte per cancro in Giappone. La rimozione chirurgica del cancro del colon metastatico(mCRC) è di solito difficile e ciò rende la chemioterapia la prima scelta per il trattamento di questa patologia.

Il FOLFOX4, un regime di bolo e infusione endovenosa bi-settimanale di 5-fluorouracile/leucovorina (5-FU/LV) in associazione con oxaliplatino, è ampiamente utilizzato in pazienti con mCRC non precedentemente trattati. La capecitabina, una fluoropirimidina assumibile per os, ha dimostrato un'efficacia simile al bolo di 5-FU/LV come trattamento di prima-linea per il mCRC. La capecitabina insieme ad oxaliplatino per 3 settimane (XELOX) ha dimostrato un'efficacia comparabile a quella del 5-FU/LV più oxaliplatino (FOLFOX4 o FOLFOX6) come trattamento di prima linea per pazienti con mCRC.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione XELOX più bevacizumab in una popolazione giapponese con cancro del colon metastatico che includeva anche pazienti anziani.

Lo studio era aperto, prospettico, multicentrico e a braccio singolo. I principali criteri di inclusione erano: cancro del colon metastatico non trattato precedentemente, presenza di

lesioni valutabili, età ≥ 20 anni; Eastern Cooperative Oncology Group performance status compreso tra 0–2, aspettativa di vita ≥ 3 mesi e adeguata funzionalità d'organo. Il trattamento con XELOX prevedeva 130 mg/m² di oxaliplatino somministrato per infusione endovenosa di 2-h al giorno 1, più 1,000 mg/m² di capecitabina per os due volte al giorno per 2 settimane per un ciclo di 3 settimane. La prima dose di capecitabina era somministrata la sera del giorno 1 e l'ultima la mattina del giorno 15. I pazienti ricevevano inoltre, 7.5 mg/kg di bevacizumab (come infusione endovenosa di 30–90-min prima del trattamento con oxaliplatino al giorno 1 del ciclo di 3 settimane). Il trattamento proseguiva fino a progressione della malattia o per manifestazione di eventi avversi intollerabili o per ritiro del consenso. La durata media del trattamento è stata di 5 mesi (range 0.7–20.0) con una media di 6 cicli di trattamento (range 1–28). L'endpoint primario era il rate di risposta oggettiva (ORR), e gli endpoint secondari erano la sopravvivenza libera da malattia (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza. Lo studio includeva 47 pazienti (maschi/femmine; età media 69 anni; range di età 38–81 anni con pazienti di età ≥ 75 anni) arruolati tra Maggio 2010 e Marzo 2011.

Le risposte al trattamento erano osservate in 46 pazienti eleggibili. Il rate di risposta oggettivo era del 52.2% (95 % intervallo di confidenza [CI] 37.0–67.1). I valori medi della PFS e della OS erano di 10.0 mesi (95 % CI 7.8–12.3) e di 34.6 mesi (95 % CI 19.9–non valutabile), rispettivamente.

Eventi avversi di grado 3 e 4 che si sono riscontrati frequentemente includono: aumento dell'aspartato aminotransferasi (23.4 %), aumento dell'alanina aminotransferasi (21.3 %), anoressia (12.8 %), neutropenia (10.6 %), affaticamento (8.5 %) e anemia (6.4 %). Non era osservabile neuropatia periferica di grado 3 o 4.

In conclusione questo studio ha dimostrato che il trattamento di prima linea con XELOX in associazione a bevacizumab presenta un grado di risposta promettente ed un profilo di tollerabilità accettabile nella pratica clinica di pazienti giapponesi anziani con cancro del colon metastatico.

Riferimento bibliografico:

A prospective study of XELOX plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (KSCC 0902) Yutaka Ogata, Mototsugu Shimokawa, Takaho Tanaka, Yasunori Emi, Eiji Oki, Hiroshi Saeki, Noriaki Sadanaga, Tetsuya Kusumoto, Tetsuo Touyama, Masami Kimura, Hideo Baba, Yoshito Akagi-Kazuo Shirouzu, Yoshihiko Maehara, Kyushu Study Group of Clinical Cancer(KSCC). Int J Clin Oncol DOI 10.1007/s10147-015-0895-3.

Conflitto di interessi: No disclosures—EO, MS, TTa, HS, NS, TK, TTo, MK and KS; college course financially maintained by private donations that Chugai Pharmaceutical Co., Ltd and Yakult Honsha Co. provide—YM; acceptance such as the researchers from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd—YM; grant research funding from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.—HB, YO and YM; grant research funding from Yakult Honsha Co., Ltd.—HB and YM; lecturer's fee from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.—YE, HB ; lecturer's fee from Yakult Honsha Co., Ltd.—HB and YM.

I fattori associati con la polifarmacoterapia e l'eccessiva polifarmacoterapia negli anziani con disabilità intellettive differiscono da quelli della popolazione generale: uno studio osservazionale trasversale su scala nazionale

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Le persone con disabilità intellettive (DI) hanno un numero di problemi di salute che è fino a 2.5 volte quello riportato dalla popolazione generale, e maggiori probabilità di essere esposte a disuguaglianze di salute e determinanti sociali di scarsa salute come povertà, disoccupazione e discriminazione. Questa popolazione ha un'incidenza più elevata di comorbidità quali condizioni psichiatriche, epilessia, patologie dentali, demenza e osteoporosi, ciononostante sta diventando più longeva. Nei soggetti con DI, l'individuazione e la diagnosi delle malattie sono più complesse e questo può contribuire al sovra- o sottoutilizzo di farmaci. Inoltre, studi recenti hanno individuato differenze nella gravità e nella combinazione delle comorbidità associate all'invecchiamento. L'elevata incidenza di patologie mentali e neurologiche aumenta

la probabilità di polifarmacoterapia (PF). L'utilizzo di molti farmaci e l'utilizzo a lungo termine di alcuni di essi può causare dei danni evitabili. Nei pazienti anziani con DI è stata incoraggiata una limitazione della PF e dell'utilizzo di psicotropi, tuttavia, gli studi inerenti gli schemi, la prevalenza e i predittori di esposizione a PF sono scarsi.

Gli obiettivi dello studio erano determinare in una popolazione anziana con disabilità intellettive: 1) la prevalenza e gli schemi di polifarmacoterapia (5-9 farmaci) ed eccessiva polifarmacoterapia (>10 farmaci), e la relazione tra l'utilizzo dei medicinali e i profili delle condizioni mediche; 2) i fattori demografici e clinici associati.

Il presente studio osservazionale trasversale ha utilizzato i dati sui trattamenti farmacologici dello studio IDS-TILDA (Intellectual Disability Supplement to the Irish Longitudinal Study on Ageing), uno studio longitudinale condotto in Irlanda su un campione rappresentativo dell'intera popolazione di pazienti anziani con DI, disegnato per esplorarne i profili di invecchiamento, la salute fisica e comportamentale (incluso l'utilizzo di farmaci), la necessità di servizi sanitari, la salute psicologica, le reti sociali, le condizioni di vita, la partecipazione comunitaria e l'occupazione. Lo studio IDS-TILDA includeva 753 soggetti di età 41-90 anni. I dati sono stati raccolti mediante un questionario inviato ad ogni partecipante, e durante un colloquio faccia a faccia, svolto ad almeno 1 settimana di distanza dall'invio del questionario. A seconda del livello di DI e della capacità di comunicazione dei soggetti, il colloquio è stato condotto direttamente con l'interessato (n=147; 19.5%), con un familiare o caregiver (n=265; 35.2%), con l'interessato supportato da un familiare o caregiver (n=314; 41.7%), o con una combinazione di questi approcci (n=27; 3.6%). I farmaci assunti regolarmente (ogni giorno o settimana), includendo quelli prescritti e da banco, medicinali fitoterapici e alternativi, e supplementi dietetici, sono stati registrati mediante codice ATC, INN, o nome commerciale, indicando se disponibile la dose e la frequenza di assunzione. Sono stati inoltre indagati: l'esistenza di una diagnosi di una o più tra 12 condizioni croniche, il dolore eventualmente riportato dal soggetto, e il numero di accessi all'assistenza sanitaria primaria, secondaria, e terziaria dell'anno precedente. La multimorbilità era definita come la contemporanea presenza di ≥ 2 patologie croniche.

L'outcome primario era l'esposizione dei partecipanti a PF (5-9 farmaci), eccessiva PF (>10 farmaci) o nessuna PF (0-4 farmaci).

Il campione eleggibile, per cui erano disponibili dati sui medicinali, era costituito da 736 dei 753 soggetti considerati (98%), con un'età media di 54.1 ± 8.8 anni (range 41-90). Il 45.7% aveva un'età compresa tra 50 e 64 anni. Il 46% dei partecipanti per i quali il dato era stato registrato (n=682) aveva un livello di disabilità moderata. Le quattro condizioni croniche più frequenti erano: oculari (51.6%), disturbi mentali (47.7%), neurologiche (36.3%, di cui epilessia 30.7%), e gastrointestinali (26.7%). Il 71% dei soggetti riportava multimorbilità. Quasi tutti i partecipanti (92.4%; n=680) assumevano medicinali (media 5.7 ± 4.4 ; range 1-19). Il numero di farmaci riportati era < 5 per il 46.3% dei soggetti (n=341), 5-9 per il 32.2% (n=237) e > 10 per il 21.5% (n=158). Non è stata individuata un'associazione con il genere, ma l'eccessiva PF aumentava con l'età ($p < 0.001$). Il livello di DI era significativamente associato ($p < 0.001$, n=682) con la PF e l'eccessiva PF; tra i soggetti con DI grave/profonda, il 47.3% era in PF e il 29.3% in eccessiva PF. Meno del 5% di quelli che vivevano in un contesto residenziale indipendente riportava eccessiva PF ($p < 0.001$, n=736). La frequenza delle prescrizioni corrispondeva a quella delle condizioni croniche. Sei delle classi terapeutiche più rappresentate erano costituite da farmaci per disturbi mentali ed epilessia. Il 64.6% dei soggetti in eccessiva PF e il 54.9% di quelli in PF assumeva ≥ 1 antipsicotico, rispetto al 26% di quelli non in PF. Gli antiepilettici erano la seconda classe più riportata (39%), ed erano assunti rispettivamente dal 63.1%, dal 54%, e dal 16.7% dei soggetti dei tre gruppi. Dei 287 partecipanti in terapia con antiepilettici, 205 (71.4%) avevano una diagnosi di epilessia, mentre alla maggior parte degli altri 82 (n=65; 78.8%) era stata diagnosticata una condizione psicosomatica/nervosa o psichiatrica. Le maggiori differenze tra i gruppi nella frequenza di utilizzo di una classe di farmaci sono state osservate per gli ansiolitici (gruppo eccessiva PF 50.0%, PF 29.5%, e no PF 7.0%), in contrasto con gli antipsicotici che erano ampiamente usati in tutti i gruppi (rispettivamente 64.6%, 54.0% e 26.1%). Lassativi e farmaci per ulcera peptica/reflusso gastroesofageo erano molto più frequentemente riportati nel gruppo eccessiva PF (rispettivamente 75.3% e 49.0%), che nel gruppo no PF (12.3% e 8.8%). I più

rappresentati di quest'ultima classe erano gli inibitori di pompa protonica (21.7% dei partecipanti, 44.5% del gruppo eccessiva PF). Il 43% del campione riferiva costipazione e quasi 1/5 aveva diagnosi di costipazione cronica. Gli ipolipemizzanti erano i farmaci cardiovascolari più frequentemente utilizzati (25.4%), mentre antitrombotici (10.6%) e ACE-inibitori/sartani (6.5%) lo erano considerevolmente meno. I soggetti affetti da patologie tiroidee e che assumevano i relativi farmaci (17.9%), con piccole variazioni tra i gruppi, erano circa il triplo di quelli con diabete e in trattamento con antidiabetici orali (5.6%). Il sintomo dolore era riportato da 334/714 soggetti. Il paracetamolo era l'analgescico più comune (34.2%), l'utilizzo di farmaci più potenti era raro (paracetamolo/codeina 2.3%; oppioidi 0.8%). I FANS erano riportati dal 9.9% dei partecipanti. Nonostante le patologie oculari fossero quelle più frequenti nella coorte (51.6%), la prevalenza di utilizzo di preparazioni oculari era bassa (lubrificanti 2.8%; antiglaucoma e miotici 1.1%, con una prevalenza di glaucoma del 2.8%). Alla regressione logistica multinomiale, dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti, risultava che: vivere in un istituto residenziale, soffrire di un disturbo mentale, neurologico, endocrino o di ipertensione erano fattori indipendentemente associati con PF (nell'ordine: OR 2.08, 95% IC 1.33-3.25, $p=0.001$; OR 3.98, 95% IC 2.59-6.11, $p<0.001$; OR 3.67, 95% IC 2.32-5.80, $p<0.001$; OR 2.06, 95% IC 1.23-3.47, $p=0.006$ e OR 3.09, 95% IC 1.65-5.80, $p<0.001$) ed eccessiva PF (OR 6.90, 95% IC 3.88-12.25, $p<0.001$; OR 6.05, 95% IC 3.55-10.31, $p<0.001$; OR 6.08, 95% IC 3.51-10.53, $p<0.001$; OR 3.69, 95% IC 2.00-6.80, $p<0.001$ e OR 3.68, 95% IC 1.78-7.63, $p<0.001$). I soggetti con DI grave/profonda erano più probabilmente esposti a PF (OR 4.06, 95% IC 2.08-7.91, $p<0.001$) ma non a eccessiva PF (OR 1.38, 95% IC 0.62-3.10, $p=0.43$). Le patologie gastrointestinali erano significativamente associate solo con eccessiva PF (OR 2.66, 95% IC 1.51-4.67, $p=0.001$). Genere, età, patologie oculari, cardiache o articolari non erano associate significativamente ad alcuna delle due. Una maggior proporzione dei partecipanti che vivevano in istituti residenziali riportava l'assunzione di antipsicotici, antiepilettici e lassativi, rispetto a quelli che vivevano indipendentemente o in strutture residenziali a carattere comunitario ($p<0.001$). Una PF intraclasse è stata osservata nei soggetti in terapia con i tre gruppi farmaceutici più frequentemente prescritti: antipsicotici (25.7%), antiepilettici (39.7%), e lassativi (47%). Tra questi ultimi, il 50.8% aveva diagnosi di costipazione cronica. Lo status di PF era associato ($p<0.001$) al numero di accessi al medico di medicina generale (MMG) e di visite ambulatoriali dell'anno precedente. Il 43.8% del campione riportava ≥ 6 visite MMG. Similmente, il 28.7% del gruppo con eccessiva PF aveva passato ≥ 1 notte in ospedale vs il 7.8% del gruppo no PF ($p=0.002$).

Una proporzione significativa di soggetti anziani con disabilità intellettive era esposta a PF ed eccessiva PF, e questo poteva essere in parte spiegato dall'elevata prevalenza di multimorbilità. Data la particolare vulnerabilità di questa popolazione agli effetti avversi da farmaci, è essenziale una revisione dell'appropriatezza prescrittiva.

Parole chiave: polifarmacoterapia, anziani, disabilità intellettiva, studio osservazionale trasversale.

Riferimento Bibliografico

O'Dwyer M, Peklar J, McCallion P, et al. Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study. *BMJ Open* 2016;6(4):e010505. doi:10.1136/bmjopen-2015-010505.

Correlazione tra immunogenicità, livelli di farmaco ed attività della malattia in una coorte di pazienti italiani affetti da artrite reumatoide trattati con tocilizumab

A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori

Tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IL-6R in grado di inibire in modo competitivo il legame dell'interleuchina 6 (IL-6) con entrambi i recettori mIL-6R e sIL-6R, prevenire l'attivazione della proteina gp130 e bloccare la cascata pro-infiammatoria. La produzione di anticorpi anti-farmaco risulta frequente durante il trattamento con farmaci anti-TNF, sebbene questo si verifichi raramente durante la terapia con TCZ. TCZ risulta efficace e

generalmente ben tollerato nei pazienti affetti da artrite reumatoide, sia in monoterapia che in combinazione con metotrexato (MTX) o altri farmaci anti-reumatici modificatori di malattia (DMARDs).

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'immunogenicità di TCZ in una corte di pazienti italiani trattati con TCZ e affetti da artrite reumatoide (AR), attraverso la ricerca di anticorpi diretti contro il farmaco (ADAs), la valutazione dei livelli di TCZ e l'attività di malattia.

Questo studio retrospettivo ha valutato 126 pazienti (16 maschi e 110 femmine) trattati con TCZ con un'età media di 59 ± 12 anni (range 26-83; durata patologia 11 ± 5 anni), a cui era stata diagnosticata AR e che dopo 12 settimane di trattamento non avevano mostrato un'adeguata risposta con DMARD (MTX, sulfasalazina, leflunomide) o altri biologici (infliximab, etanercept, adalimumab). Criteri di inclusione nello studio sono stati un punteggio Disease Activity Score (DAS28) maggiore di 3.2; velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES) > di 30 mm/h e livelli di proteina C reattiva (CRP) > 1.0 mg/dL. Sulla totalità dei pazienti arruolati, 107 sono stati trattati con MTX in combinazione con TCZ (dose media 12.6 ± 1.3 mg/settimana), 13 pazienti hanno assunto TCZ in monoterapia e ad altri 6 è stata somministrata una combinazione di TCZ e leflunomide (20 mg/die). Tutti i pazienti sono stati trattati con prednisone (dose media 6.4 ± 1.2 mg/die). All'inizio dello studio e dopo sei mesi dal trattamento sono stati valutati i seguenti parametri: DAS28; il fattore reumatoide (FR) IgM; FR IgA; FR IgG; l'anticorpo anti-peptide citrullinato (ACPA); ESR; CRP; TNF- α e l'IL-6. Sia TCZ che gli anticorpi anti-TCZ sono stati individuati tramite il LISA-TRACKER Duo TCZ e sono stati considerati livelli ridotti di TCZ quelli < 10 $\mu\text{g/mL}$ mentre sono stati considerati elevati quelli > 10 $\mu\text{g/mL}$. La valutazione della presenza di differenze significative tra i valori medi di tutte le variabili prese in considerazione è stata fatta tramite un'analisi della varianza (ANOVA), sia all'inizio dello studio che dopo sei mesi di trattamento. Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi. I dati sono stati analizzati usando il software statistico SAS, versione 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Dopo sei mesi di trattamento, solo un paziente è risultato positivo agli anticorpi anti-TCZ con un valore pari a 84 ng/mL. Messe a confronto, la coorte costituita da 84 pazienti con livelli di TCZ < 10 $\mu\text{g/mL}$ e quella con 42 pazienti con livelli di TCZ > 10 $\mu\text{g/mL}$, hanno evidenziato le seguenti differenze: DAS28 3.09 ± 1.32 vs 2.78 ± 1.32 , $p = 0.0005$; VES 27 ± 14.8 vs 14 ± 12 mm/h, $p = 0.0001$; CRP 1.47 ± 1.05 vs 0.65 ± 0.80 mg/dL, $p = 0.0086$; TNF 10.2 ± 1.2 vs 9.9 ± 1.1 pg/mL, $p = 0.999$; IL-6 3.65 ± 4.75 vs 3.62 ± 4.41 pg/mL, $p = 0.97$; ACPA 85.2 ± 93.7 vs 86.7 ± 90.3 IU/mL, $p = 0.94$; RF IgM 72.4 ± 62.7 vs 68.3 ± 61.6 IU/mL, $p = 0.754$; RF IgA 41.7 ± 36.4 vs 47.8 ± 42.1 U/mL, $p = 0.449$; and RF IgG 46.4 ± 46.1 vs 59.3 ± 58.2 U/mL, $p = 0.212$.

I risultati dello studio mostrano come sia raro che pazienti con artrite reumatoide trattati con TCZ sviluppino anticorpi anti-TCZ (1 solo caso su 126 pazienti dopo sei mesi di trattamento).

La bassa prevalenza di produzione di anticorpi anti-TCZ potrebbe essere una conseguenza del blocco esercitato dal TCZ sull'IL-6 la quale, avendo come bersaglio il Tfh (follicular helper CD4 cells) delle cellule CD4 T e/o B, è capace di influenzarne il grado di differenziazione e di maturazione. Recenti studi hanno mostrato come l'IL-6 sia capace indirettamente di indurre la produzione di anticorpi agendo sulle cellule CD4+ T, promuovendo la produzione di elevati livelli di IL-21 che, a sua volta, è in grado di favorire la differenziazione delle cellule B e di aumentare la produzione di anticorpi.

Parole chiave: tocilizumab, immunogenicità, artrite reumatoide

Conflitto di interessi: nessun conflitto di interessi

Riferimenti bibliografici: Benucci M et al. Correlations between immunogenicity, drug levels, and disease activity in an Italian cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Biologics*. 2016 Mar 11; 10:53-8.

- Farmaci in Evidenza -**Valutazione della trombosi da dispositivo medico e esito clinico associato al dispositivo di chiusura dell'appendice atriale sinistra WATCHMAN per la protezione embolica in pazienti con fibrillazione atriale (dal PROTECT-AF Trial)**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Il dispositivo WATCHMAN per la chiusura dell'appendice atriale sinistra è stato sviluppato come alternativa all'uso di anticoagulanti orali per la prevenzione dello stroke cardioembolico e l'embolizzazione periferica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

Scopo di questo studio è stato, partendo dai dati ottenuti nel PROTECT-AF trial, sviluppare criteri diagnostici ecocardiografici per la trombosi correlata a dispositivo, stimare l'incidenza della trombosi stessa e determinare la percentuale di eventi clinici in pazienti con trombosi da dispositivo.

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare eleggibili a warfarin per la profilassi tromboembolica cronica sono stati randomizzati 2:1 a impianto di WATCHMAN o terapia cronica con warfarin. Il dispositivo WATCHMAN è stato posizionato attraverso procedura guidata da ecocardiografia transesofagea e fluoroscopica. In totale sono stati sottoposti a impianto 485 pazienti dello studio PROTECT-AF. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia transesofagea al basale, al momento della procedura, a 45 giorni, a 6 mesi e a 12 mesi dall'impianto. Dopo 45 giorni dal posizionamento del dispositivo, ai pazienti con larghezza < 5mm è stato sospeso l'uso del warfarin a discrezione del medico, gli altri hanno continuato con una terapia antiaggregante (aspirina 81 - 325 mg e clopidogrel 75 mg) fino alla visita di *follow-up* di 6 mesi, momento in cui il clopidogrel è stato sospeso in caso di negatività per trombosi all'ecografia transesofagea.

Nello specifico di questa analisi è stato seguito un approccio a 3 fasi. Nella prima fase (*training*), è stato sviluppato, sulla base della letteratura, un manuale informativo che è stato revisionato da 3 ecocardiografi. Nella seconda fase (*Primary Blind Read*) ogni revisore ha scorato in maniera indipendente gli studi come positivi o negativi per trombosi da dispositivo e ha sviluppato i finali criteri cardiografici. Ogni trombosi è stata classificata come laminare (lunghezza basale maggiore dell'altezza) o peduncolata (altezza maggiore della lunghezza) ed è stato annotato se il trombo oscurasse la porzione centrale del dispositivo. Nella terza fase (*Group Adjudication Read*), sono stati utilizzati 5 criteri sviluppati dalle due fasi precedenti prospetticamente: 1) densità ecografica non spiegabile sulla base di artefatti, 2) inconsistenza rispetto alla normale guarigione, 3) visibilità su piani multipli, 4) contatto con il dispositivo WATCHMAN, 5) moto indipendente.

Successivamente sono state confrontate le variabili cliniche e demografiche dei soggetti con trombosi da dispositivo con quelle degli altri dispositivi inclusi nello studio PROTECT-AF e sono stati calcolate le percentuali di eventi di prima efficacia (stroke ischemico, embolismo periferico, morte cardiovascolare/inspiegabile).

Lo studio ha valutato 93 *follow-up* transesofagei in 35 pazienti dello studio PROTECT-AF che sono stati sottoposti a impianti WATCHMAN in cui era stata sospettata trombosi da dispositivo (33 a 45 giorni, 33 a 6 mesi, 27 a 1 anno). Nelle fasi 2 e 3 gli sperimentatori erano d'accordo in 67 (72%) dei casi. La trombosi è stata giudicata presente in 15 delle 26 (58%) ecografie transesofagee valutate nella fase 3 (1 valutata positiva in fase 2 e 9 definite positive in fase 3). I criteri per la trombosi hanno dato un punteggio maggiore nei casi stabiliti positivi in fase 3 rispetto a quelli con nessuna trombosi (4,4 vs 0,9, punteggio massimo 5, p <0,001). Nel complesso almeno 1 delle ecografie transesofagee era positiva, secondo i criteri della fase 3, in 27 (5,7%) pazienti. Degli 11 pazienti con trombosi a 2 visite 4 sono risultati positivi al giorno 45 e a 6 mesi; in 6 casi la trombosi è stata identificata sia a 6 che a 12 mesi e un paziente è risultato positivo a 45 giorni e 12 mesi (a 6 mesi è risultato negativo). La trombosi è stata descritta come laminare in 27 casi e peduncolata in 11. In 35 dei 38 casi descritti la trombosi ha coperto il dispositivo con una area media della trombosi di 1,5-2,0 cm² e mediana di 1,0

cm² (range interquartile 0,6 – 1,7 cm²). In base alle caratteristiche cliniche e demografiche i pazienti con trombosi erano più vecchi e più comunemente avevano fibrillazione atriale permanente. *Stroke*, embolismo periferico o morte cardiaca/inspiegabile sono occorsi con una frequenza di 3,4 per 100 pazienti-anno.

Gli autori riportano diversi limiti di questo studio. Per primo il disegno *post-hoc* che tende a sottostimare la vera incidenza degli eventi. *Bias* di selezione sono implicite nel disegno dello studio stesso. Inoltre, nello stimare la prevalenza della trombosi è stato assunto che i pazienti in cui non vi fosse sospetto di trombosi a nessuno dei *follow-up* fosse effettivamente negativo. In terzo luogo, non è stato possibile disporre di nessuna tecnica standard di riferimento per la valutazione della trombosi ad eccezione dell'ecografia transesofagea, la cui sensibilità e specificità in una popolazione con prevalenza del 5,2% è comunque stimata al 100% e 99% rispettivamente. In quarto luogo gli studi di ecografia transesofagea sono di qualità clinica variabile e questo potrebbe aver diminuito l'accuratezza diagnostica complessiva. Infine, i dati del regime anticoagulanti (valori di INR inclusi) non sono stati riportati in maniera rigorosa dallo studio PROTECT-AF e sono quindi mancanti.

In conclusione, questo nuovo schema a 3 fasi è stato caratterizzato da un programma interattivo di formazione e da un processo interpretativo che ha incluso una iniziale lettura primaria in ceco, lo sviluppo di criteri per la trombosi da dispositivo ed in fine il raggiungimento di un consenso per i casi in cui inizialmente non si era ottenuta unanimità. In questo modo si è stimata una prevalenza all'interno dello studio PROTECT-AF pari al 5,7% con una trombosi molto meno probabile a 45 giorni mentre i pazienti erano ancora sottoposti a warfarin.

Parole chiave: WATCHMAN, trombosi da dispositivo, chiusura dell'appendice atriale sinistra

Conflitto d'interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto pagamenti per consulenze presso la Boston Scientific Corporation, produttrice del dispositivo WATCHMAN

Riferimento bibliografico:

Main M.L. et al., Assessment of Device-Related Thrombus and Associated Clinical Outcomes With the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation (from the PROTECT-AF Trial). *Am J Cardiol.* 2016 Apr 1;117(7):1127-34. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.039. Epub 2016 Feb 1.

Una revisione dell'efficienza clinica ed economica della ventilazione meccanica a pressione positiva continua rispetto all'utilizzo di dispositivi orali e cambiamenti nello stile di vita per il trattamento della sindrome delle apnee ostruttive del sonno

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSA) è una condizione in cui la ripetuta, parziale o completa chiusura delle vie aeree superiori comporta una ripetuta e reversibile desaturazione dei livelli di ossigeno nel sangue nonché la frammentazione del sonno.

La prevalenza di OSA, definita da un indice di apnea-ipopnea (AHI) ≥ 5 eventi/ora, è risultata del 9% tra le donne e del 24% tra gli uomini in un campione *random* tra gli impiegati dello stato del Wisconsin con una età compresa tra i 30 e i 60 anni, ed è stato osservato un aumento legato al genere maschile, all'obesità e all'età.

Quando è stata definita una sindrome clinica (AHI ≥ 5 eventi/ora combinata ad una significativa sonnolenza), è stata osservata una prevalenza di OSA nel 2% delle donne e 4% degli uomini. Uno studio del 2009 della *Canadian Community Health* ha riportato una prevalenza del 3% di OSA tra la popolazione adulta del Canada. Questa sindrome è determinata dal numero di anomalie nei parametri del sonno misurati attraverso valutazione di polisonnografia come AHI, indice di risveglio e saturazione minima di ossigeno (SpO₂).

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno è anche associata a morbilità neurocomportamentali evidenziate da una riduzione della scala di Epworth della sonnolenza (ESS) e una generale riduzione della qualità della vita, aumento delle patologie cardiovascolari

come aumento della pressione sanguigna, insufficienza cardiaca; è inoltre associata a morbilità metaboliche come stress ossidativo.

Questa patologia è legata anche ai costi elevati per la società dovuti alle morbidità connesse, con costi, in caso di mancato trattamento della patologia, che possono anche duplicare le spese mediche, soprattutto a causa delle conseguenze cardiovascolari. Inoltre, gli incidenti autostradali legati alla patologia nel 2000 hanno comportato una spesa di \$15,9 miliardi in danni e spese mediche.

I trattamenti di questa patologia comprendono una ampia scelta di possibilità, come cambiamenti della dieta e stile di vita per ridurre i fattori di rischio per OSA, terapia farmacologica, utilizzo di ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) e diversi dispositivi orali per mantenere le vie aeree aperte per facilitare il flusso d'aria, fino al trattamento chirurgico delle vie aeree superiori. In media, in Ontario, i pazienti attendono 11,6 mesi dal momento in cui vengono indirizzati ad una clinica del sonno al momento in cui iniziano la terapia medica e 16,2 mesi per il trattamento chirurgico.

Questo report è stato diretto a revisionare l'efficacia clinica ed economica della ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) rispetto all'utilizzo di dispositivi orali e cambiamenti nello stile di vita per il trattamento della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.

Per questa revisione è stata condotta una ricerca della letteratura pubblicata su *PubMed*, *Cochrane Library*, attraverso il *database* del *Centre for Reviews and Dissemination* dell'Università di York, attraverso le principali agenzie canadesi e internazionali e attraverso una mirata ricerca Internet. Sono stati applicati dei filtri per limitare la ricerca a *review* sistematiche, meta analisi, *trial* controllati randomizzati e studi economici; dove possibile, la ricerca è stata limitata a studi condotti sull'uomo. La ricerca è stata inoltre limitata a documenti in lingua inglese pubblicati tra l'1 gennaio 2009 e il 21 novembre 2014.

In un primo *screening* iniziale, sono stati selezionati i titoli e gli *abstract* per rilevanza, per poi recuperarne i testi integrali e valutare ulteriormente la possibile inclusione nello studio. In conclusione, sono stati inclusi nella valutazione pazienti con apnee del sonno da moderate a gravi trattati con ventilazione meccanica a pressione positiva continua, al fine di valutare l'efficacia clinica, la sicurezza e i costi.

Dalla ricerca effettuata sono stati selezionati due *review* sistematiche/meta analisi, tre *trial* controllati randomizzati e due studi costi-efficacia. Tutti gli studi comprendevano pazienti con OSA da moderata a severa e i valori base AHI di inclusione variavano a seconda dello studio, in un *range* tra 5 e 30 eventi/ora.

Le *review* sistematiche e i *trial* controllati randomizzati riportavano dati polisonnografici (AHI, indice di risveglio, saturazione minima di ossigeno, tasso di sonno REM), dati neurocomportamentali (valori ESS, qualità della vita), dati cardiovascolari (pressione arteriosa), livello di *compliance*, utilizzo del trattamento prescritto, preferenze del paziente, effetti collaterali, ritiri, riduzione di peso e indice di massa corporea. Gli studi costi-efficacia riportavano i costi, valori di QALY (*Quality-Adjusted Life Years*), di ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) e analisi di sensibilità. In uno studio dei costi, le spese comprendevano solo le spese mediche dirette nell'arco di 5 anni; mentre, nel secondo studio, le spese comprendevano i costi per gli interventi e le terapie per infarti, patologie coronariche, incidenti stradali, considerando tutta la vita dei pazienti.

Una *review* sistematica/meta analisi e tre *trial* controllati randomizzati hanno confrontato l'efficacia clinica della CPAP rispetto ai dispositivi orali; in generale, i risultati dei *trial* hanno dimostrato una maggior efficacia della CPAP rispetto ai dispositivi orali, definita da una riduzione significativa dei valori di AHI.

La revisione sistematica ha incluso 14 *trial* che hanno confrontato gli *outcome* clinici della CPAP e dispositivi orali tra cui i dispositivi di avanzamento della mandibola (MAD) in pazienti con OSA da moderata a severa. Dalla meta analisi si evince come la CPAP comporti un significativo miglioramento di AHI rispetto agli altri dispositivi, ma gli altri parametri polisonnografici non hanno mostrato variazioni significative. Gli *outcome* neurocomportamentali e cardiovascolari come i valori ESS, qualità della vita, performance cognitive e pressione sanguigna sono risultati simili tra i dispositivi orali e CPAP; la *review* non ha riscontrato differenze

statisticamente differenti nell'utilizzo e preferenza della terapia, effetti collaterali e ritiri tra i dispositivi orali e CPAP.

Uno studio del 2014 controllato, randomizzato, in cieco, *cross-over* condotto su 29 adulti con OSA da moderata a severa ha confrontato gli *outcome* polisonnografici, neurocomportamentali e cardiovascolari, oltre alla *compliance* tra CPAP e MAD. I risultati valutati un mese dopo la fine di ciascun trattamento, hanno mostrato una differenza significativa, a favore di CPAP, tra CPAP e dispositivi orali per quanto riguarda gli *outcome* polisonnografici, mentre non sono state riscontrate differenze significative negli *outcome* neurocomportamentali e cardiovascolari. Inoltre, non sono state rilevate differenze significative tra CPAP e MAD nei parametri di stress ossidativo come prodotti di perossidazione lipidica e attività della superossido dismutasi. Differenze significative sono state riscontrate nella *compliance* tra MAD e CPAP, che è risultata maggiore nei dispositivi MAD.

Uno studio del 2013 controllato, randomizzato, *open-label* e *cross-over* condotto su 108 adulti con OSA da moderata a severa ha confrontato gli *outcome* polisonnografici, neurocomportamentali e cardiovascolari, nonché la *compliance* tra CPAP e MAD. I risultati dopo un mese dalla fine di ciascun trattamento hanno mostrato differenze statisticamente significative tra CPAP e MAD negli *outcome* polisonnografici (AHI, indice di risveglio, tempo totale di sonno e saturazione minima di ossigeno), a favore della CPAP. Nessuna differenza negli *outcome* cardiovascolari e ESS; mentre i dispositivi MAD hanno comportato un miglioramento significativo in quattro parametri di qualità della vita e nella *compliance* rispetto a CPAP.

Infine, uno studio del 2013 randomizzato, *open-label*, controllato condotto su 103 adulti con OSA da moderata a severa ha confrontato gli *outcome* polisonnografici e neurocomportamentali tra CPAP e MAD. I dati valutati dopo uno o due anni di trattamento hanno mostrato, tranne che per i valori di SpO₂ che erano a favore della CPAP, risultati simili per tutti gli altri *outcome* valutati.

Una revisione sistematica della letteratura fino a ottobre 2012 ha incluso tre *trial* controllati randomizzati che hanno confrontato gli *outcome* clinici di CPAP associata a dieta e dieta da sola in pazienti con OSA da moderata a severa. La meta analisi ha riportato che CPAP associata a dieta comportava una riduzione, statisticamente differente, di peso e BMI rispetto alla dieta da sola. Gli *outcome* neurocomportamentali sono risultati simili per i due trattamenti.

Due studi del 2009 hanno calcolato i costi e il rapporto costi-efficacia di CPAP rispetto ai dispositivi orali e CPAP rispetto ai dispositivi o cambiamenti nello stile di vita nel trattamento di pazienti adulti con OSA da moderata a severa.

In generale, questi studi hanno evidenziato come CPAP sia più costosa dei dispositivi orali o dei cambiamenti nello stile di vita e come i dispositivi orali possano essere una migliore opzione costi-efficacia per i pazienti incapaci di mantenere una corretta *compliance* alla CPAP.

Nello studio condotto in Canada e Regno Unito, è stato osservato come la terapia CPAP ha comportato \$1,917 di maggiori costi diretti rispetto ai dispositivi orali, comportando inoltre un aumento dei valori di QALY rispetto ai dispositivi orali. La terapia CPAP è risultata migliore nel rapporto costi-efficacia rispetto ai dispositivi orali (ICER < \$50,000/QALY) nella maggior parte degli scenari; se l'aderenza ai dispositivi orali risultava almeno pari all'80% e quella alla CPAP 70%, allora i dispositivi orali presentavano un miglior rapporto costi-efficacia.

Nello studio condotto nel Regno Unito, la CPAP è risultata in un aumento di £504 delle spese mediche dirette rispetto ai dispositivi dentistici, e di £1,161 rispetto ai cambiamenti dello stile di vita. CPAP ha comportato un miglioramento dei valori QALY rispetto ai dispositivi dentistici e al cambiamento dello stile di vita; infine, CPAP è risultata migliore nel rapporto costi-efficacia rispetto ai dispositivi dentistici e allo stile di vita (ICER < £20,000/QALY) in tutti gli scenari, tranne che nel gruppo di pazienti con OSA moderata.

Gli autori sottolineano anche alcuni limiti dello studio; i dati riguardavano una popolazione con OSA da moderata a severa, senza alcun dato specifico sulla popolazione con OSA moderata, per cui non è possibile una generalizzazione per una particolare categoria di popolazione affetta da OSA. Il numero limitato di *trial* inclusi, la significativa eterogeneità tra i vari *trial* per quanto riguarda gli *outcome* e la differente durata dei *follow-up* comporta una maggiore attenzione nell'interpretazione dei risultati. Le differenze nel *design* dei dispositivi orali non sono state prese in considerazione nell'analisi. Infine gli studi diretti a valutare i costi non hanno preso in considerazione le possibili differenze nei costi, l'effetto del trattamento e

l'aderenza ai vari tipi di dispositivi orali.

In conclusione, i risultati della revisione degli studi pubblicati hanno dimostrato che la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) presenta una maggior efficacia rispetto ai dispositivi orali. Questo beneficio potrebbe essere controbilanciato dalla più alta compliance dei pazienti per i dispositivi orali, risultando in una simile efficacia.

La terapia CPAP potrebbe essere più costosa rispetto ai dispositivi orali o al semplice cambio di stile di vita e i dispositivi orali potrebbero rivelarsi un miglior bilanciamento costi-efficacia per i pazienti incapaci di aderire alla CPAP.

Adattare la terapia alle preferenze del paziente è importante per determinare il trattamento più appropriato che, di conseguenza, aumenta le possibilità di aderenza alla terapia.

Parole chiave: ventilazione meccanica a pressione positiva continua, dispositivi orali, apnee ostruttive nel sonno

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Riferimento bibliografico: Canadian Agency for Drugs and Technologies, Continuous Positive Airway Pressure Compared with Oral Devices or Lifestyle Changes for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Review of the Clinical and Cost-effectiveness, *Health*; 2014 Dec.

Stent rivestiti da polimero biodegradabile versus stent di seconda generazione a rilascio di farmaco: meta-analisi e revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati

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

Nell'ultimo ventennio dall'introduzione degli *stent* coronarici nella pratica clinica si è osservato un continuo sviluppo nell'ottimizzazione della loro struttura e delle relative specifiche al fine di migliorare l'esito clinico e la sicurezza del paziente.

La progettazione di uno *stent* rappresenta un aspetto cruciale nella ricerca cardiologica interventistica: i primi *stent* metallici nudi (*bare metal stent*, BMS), costituiti semplicemente da metallo autoespandibile, sono stati superati dagli *stent* a eluizione di farmaco rivestiti da un polimero permanente (*permanent polymer drug-eluting stent*, PP-DES) di prima generazione (a rilascio di paclitaxel e sirolimus) e a seguire di seconda generazione (a rilascio di everolimus e zotarolimus), il cui polimero permetteva di intrappolare e successivamente di eluire nel tempo il farmaco ad attività antiproliferativa.

È ormai dimostrato che i PP-DES presentano una migliore efficacia rispetto ai BMS nella riduzione dei fenomeni di restenosi, anche se richiedono un più lungo periodo di trattamento con duplice terapia antiaggregante per superare il rischio di trombosi ritardata dello *stent*. I PP-DES di seconda generazione, introdotti da pochi anni, presentano una struttura metallica migliore e più sottile, che aumenta la biocompatibilità del polimero portando a un miglioramento degli esiti clinici del paziente rispetto agli *stent* che li hanno preceduti. Tuttavia, la potenziale necessità di duplice terapia antiaggregante per un periodo superiore a un anno rimane ancora una criticità significativa.

I DES rivestiti da polimero biodegradabile (*polymer drug eluting stent*, BD-DES) sono dispositivi in grado di eluire il farmaco ad attività antiproliferativa con successiva dissoluzione del polimero, che lascia a nudo lo *stent* metallico. I BD-DES sono stati introdotti al fine di ridurre gli eventi di trombosi indotti dallo *stent* (in particolare quelli ritardati) e superare la necessità della duplice terapia antiaggregante per periodi molto prolungati. Dal momento che i PP-DES di seconda generazione rappresentano attualmente lo standard di cura negli Stati Uniti, e nello stesso tempo sono stati condotti solo pochi studi di confronto tra BD-DES e gli stessi PP-DES, risulta di fondamentale importanza stabilire se i nuovi BD-DES offrono un risultato migliore dal punto di vista clinico rispetto ai PP-DES di seconda generazione.

Scopo del presente studio è stato eseguire una meta-analisi e una revisione sistematica dei trial clinici randomizzati (RCT) che hanno confrontato efficacia e sicurezza dei BD-DES *versus* i

PP-DES di seconda generazione.

La ricerca dei RCT è stata svolta consultando le banche dati bibliografiche PubMed, Cochrane e Google Scholar nell'intervallo di tempo compreso tra gennaio 2001 e aprile 2015, impiegando le seguenti parole chiave: *stent* biodegradabile, polimero biodegradabile, polimero biodegradabile ad eluizione di farmaco, *stent* coronarico biodegradabile. I criteri di inclusione utilizzati sono stati: studio randomizzato controllato; confronto tra BD-DES e PP-DES di seconda generazione. Gli esiti clinici di interesse messi a confronto hanno compreso: trombosi definita dello *stent* (DST), rivascolarizzazione della lesione target (TLR), infarto del miocardio (MI), morti cardiache e morti totali durante il periodo di studio.

Nella meta-analisi sono stati inclusi 11 RCT per un totale di 12.644 pazienti, di cui 6.598 pazienti trattati con BD-DES *versus* 6.046 pazienti trattati con PP-DES di seconda generazione. La media del periodo di *follow-up* è risultata pari a 16 mesi. L'analisi aggregata ha messo in evidenza la non-inferiorità dei BD-DES rispetto ai PP-DES in riferimento agli eventi di DST (OR = 1,42; IC95%: 0,79-2,52; P = 0,24), TLR (OR = 0,99; IC95%: 0,84-1,17; P = 0,92), MI (OR = 1,06; IC95%: 0,86-1,29; P = 0,92), morti cardiache (OR = 1,07; IC95% 0,82-1,41; P = 0,94) e morti totali (OR = 0,96; IC95%: 0,80-1,17; P = 0,71).

I risultati della meta-analisi, contrariamente a quanto ipotizzato, non hanno dimostrato una significativa riduzione di mortalità, MI, DST e TLR. Tuttavia, è importante ricordare che la riduzione di trombosi dello *stent* con l'uso di BD-DES era stata ipotizzata nel *follow-up* a lungo termine, ovvero dopo che la dispersione del polimero biodegradabile aveva messo a nudo lo *stent* metallico. Un aspetto cruciale ancora da determinare riguarda l'eventuale riduzione di DST dopo la sospensione della duplice terapia antiaggregante. Il limite maggiore dell'analisi è rappresentato dall'ampia variabilità tra i periodi di *follow-up* nei diversi RCT presi in esame. Inoltre, in questi RCT sono stati studiati e confrontati BD-DES di diverso tipo, ma anche popolazioni di pazienti con caratteristiche basali e lesioni vascolari differenti, tutte variabili che possono influire sui risultati ottenuti e rendere difficile la generalizzazione delle considerazioni finali.

In conclusione, se confrontati con i PP-DES di seconda generazione, i BD-DES non mostrano vantaggi statisticamente significativi in termini di esiti clinici, poiché risultano pressoché sovrapponibili tra i due gruppi a confronto. Per dimostrare una riduzione di eventi di trombosi ritardata dello *stent* con BD-DES, si rendono necessarie ulteriori indagini provenienti da RCT con *follow-up* a più lungo termine rispetto a quelli analizzati in questa meta-analisi.

Parole chiave: *stent* a eluizione di farmaco, zotarolimus, *stent* biodegradabile

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Pandya B et al. Biodegradable polymer stents vs second generation drug eluting stents: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. World J Cardiol. 2016;8(2):240-246. doi: 10.4330/wjc.v8.i2.240.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) 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) Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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