



**Newsletter numero 193 del 15.07.2016**

---

**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

- Porpora di Henoch-Schönlein e farmaci e vaccini usati nell'infanzia: uno studio caso-controllo
- Doppia terapia antiaggregante prolungata in patologie coronariche stabili: studio comparativo osservazionale di benefici e rischi in popolazioni non selezionate o appartenenti ad un trial clinico
- Brentuximab vedotin nel linfoma di Hodgkin ricorrente/refrattario: un update dei dati pubblicati nel Named Patient program (NPP)
- Infliximab versus ciclosporina per la colite ulcerosa acuta severa resistente agli steroidi: uno studio clinico open-label, randomizzato pragmaticamente con metodo misto
- Ruolo del controllo glicemico nel rischio del tumore al pancreas: uno studio di coorte nazionale.

**Porpora di Henoch-Schönlein e farmaci e vaccini usati nell'infanzia: uno studio caso-controllo***A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

La Porpora di Henoch-Schönlein (HSP), recentemente rinominata vasculite IgA, è una vasculite sistemica leucocitoclastica caratterizzata da depositi immunitari a prevalenza IgA1. La HSP è la vasculite più comune in età pediatrica, con un'incidenza, nei bambini sotto i 17 anni, di 10-20 casi per 100.000 abitanti, con un picco di incidenza di 70 casi per 100.000 nella fascia di età 4-6 anni. Secondo gli ultimi criteri approvati dal EULAR/PINTO/PRES e dell'American College of Rheumatology (ACR) la diagnosi HSP richiede la presenza della porpora palpabile e di almeno uno dei seguenti segni e/o sintomi: artrite o artralgia, dolore addominale diffuso, coinvolgimento renale con ematuria e/o proteinuria o biopsia mostrante deposizione predominante di IgA. La HSP ha una risoluzione eccellente nella maggior parte dei casi con una remissione completa in quattro settimane, circa 20-55% dei bambini hanno un coinvolgimento renale ma solo <1% sviluppa una patologia renale allo stadio terminale. La patogenesi di questa vasculite è legata alla deposizione degli immunocomplessi contenenti IgA1 sui piccoli vasi che causano il danno micro vascolare e le conseguenti manifestazioni cliniche. Anche se la clinica dell'HSP e la prognosi sono ben definite, l'eziologia della malattia rimane sconosciuta. La predisposizione genetica ed una risposta immunitaria anomala svolgono un ruolo centrale nello sviluppo della patogenesi dell'HSP. Tuttavia, ad innescare la patologia è stata suggerita la partecipazione di fattori aggiuntivi come agenti infettivi, farmaci e vaccini. Finora, in letteratura, sono stati descritti diversi case report relativi all'insorgenza della patologia in seguito alla somministrazione di farmaci e/o vaccini e sono anche disponibili dati derivanti da studi osservazionali condotti durante le campagne vaccinali.

Dal 1999 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sta conducendo studi di sorveglianza attiva sul ruolo dei farmaci e vaccini nell'insorgenza di specifiche condizioni cliniche responsabili dell'ospedalizzazione dei bambini. Le malattie non infettive muco-cutanee sono tra le condizioni cliniche di maggiore interesse ed in questo studio si è posta l'attenzione sui casi di HSP per stimare l'associazione con l'uso di farmaci e/o vaccini nella popolazione pediatrica.

Lo studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria ha coinvolto 11 ospedali pediatrici italiani (Treviso, Padova, Napoli, Genova, Torino, Firenze, Perugia, Palermo, Messina e due centri di Roma). Sono stati arruolati nello studio bambini di età compresa tra 1 mese e 18 anni ricoverati presso il pronto soccorso per tali condizioni acute: trombocitopenia (conta delle piastrine inferiori a 100x10<sup>3</sup>/L), alterazioni neurologiche afebrili acute e non infettive, lesioni gastrointestinali solo se confermate endoscopicamente (ematemesi e melena sono state incluse anche in base alla diagnosi clinica), malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti. Sono stati esclusi i casi con diagnosi concomitante di neoplasia o immunodeficienza.

La raccolta delle informazioni cliniche edemografiche è stata effettuata da un operatore appositamente addestrato (farmacista o medico), mediante la somministrazione di un questionario standardizzato a un genitore (o accompagnatore del bambino) durante il ricovero. Sono stati raccolti i dati relativi all'esposizione a farmaci e vaccini nel periodo precedente il ricovero. In particolare è stata considerata la finestra temporale di tre settimane precedenti il ricovero per i farmaci e di dodici settimane per i vaccini. Per tutti i bambini l'inclusione nello studio è avvenuta in base alla diagnosi eseguita in pronto soccorso e non in base all'esposizione a farmaci o vaccini.

Secondo la normativa italiana, per gli studi osservazionali retrospettivi è richiesta solo la notifica ai comitati etici. Per tale motivo, il protocollo dello studio è stato notificato al comitato etico di ogni centro partecipante. Prima dell'intervista i genitori hanno dato il consenso informato per iscritto per permettere l'utilizzo dei dati.

Il gruppo dei casi è composto da tutti i bambini ricoverati con diagnosi di HSP. La diagnosi di dimissione è stata recuperata dalle cartelle cliniche e validata da medici secondo i criteri EULAR/PINTO/PRES di classificazione della HSP. La validazione è stata condotta recuperando i

dati dalle cartelle cliniche dei singoli pazienti e controllando l'esposizione a farmaci e/o vaccini. Sono stati analizzati solo i casi convalidati.

Il gruppo di controllo è composto dai bambini ospedalizzati per lesioni gastroduodenali. Tale gruppo, infatti, è un appropriato gruppo di controllo in quanto hanno presentato una condizione acuta e sono stati ricoverati presso il pronto soccorso delle stesse strutture ospedaliere nelle quali sono stati identificati i casi.

Sono state seguite analisi descrittive delle caratteristiche demografiche dei casi e dei controlli, dell'esposizione ai farmaci ed ai vaccini. Le variabili categoriali, presentate come numeri e percentuali, sono stati confrontati con il test del Chi Quadro, mentre le variabili continue, riportate come medie e range, sono state confrontate con il test U di Mann - Whitney. Sono stati fatti i test nei due gruppi e la significatività è stata fissata a  $p < 0,05$ .

Il disegno di studio caso-controllo è stato applicato per confrontare l'esposizione ai farmaci e ai vaccini nei bambini con HSP (casi) ed i bambini con lesioni gastroduodenali (controlli). Un modello di regressione logistica multipla è stata utilizzata per stimare l'Odds Ratio (OR) e il relativo intervallo di confidenza (CI) del 95%. L'età e l'uso concomitante di altri farmaci sono stati considerati potenziali fattori di confondimento. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software di analisi statistica IBM® SPSS® (versione 22) .

Tra novembre 1999 ed aprile 2013, sono stati arruolati nello studio 2600 pazienti pediatriche ricoverate presso strutture ospedaliere con una diagnosi di malattia muco-cutanea. È stata posta la diagnosi di HSP a 366 pazienti che hanno ricevuto la diagnosi al momento dell'accesso in pronto soccorso. Per la fase di validazione dei casi di HSP, sono state recuperate le cartelle cliniche di 298 bambini (81% del totale); solo 10 casi non hanno soddisfatto i criteri diagnostici per l'HSP secondo i risultati dello score ottenuto in base ai criteri dell' EULAR/PRINTO/PRES. Nell'85% dei restanti 288 casi accertati di HSP era presente porpora palpabile accompagnata da artralgia/artrite; nel 65% c'è stato coinvolgimento addominale con dolore addominale, melena, intussuscezione; nel 35% dei casi c'è stato coinvolgimento renale con ematuria e proteinuria, infine gonfiore scrotale nel 7%. Nello stesso periodo sono stati arruolati 617 bambini con lesioni gastroduodenali, principalmente ematemesi e melena. La durata media dell'ospedalizzazione è risultata simile nei due gruppi, anche se il test statistico è risultato statisticamente significativo, indicando una differenza della distribuzione attorno alla media. I controlli sono significativamente più giovani dei casi (6 vs. 3 anni). L'esposizione ai farmaci ed ai vaccini è risultata significativamente più alta nei controlli. Sono stati calcolati gli Odd Ratio (OR) grezzi e normalizzati per ogni farmaco considerando almeno cinque casi esposti, senza nessun significativo aumento del rischio stimato per ogni farmaco. Il rischio di sviluppare HSP entro le 12 settimane dalla vaccinazione risultava alto, più di tre volte per il vaccino per il morbillo, parotite e rosolia (MMR), con OR di 3.4 (95% CI 1,2-10,0), mentre non è stato osservato un significativo aumento del rischio di difterite, tetano, pertosse acellulare (DTaP) per qualsiasi vaccino.

#### Discussione

Nonostante l'HSP costituisca la più comune vasculite sistemica dell'infanzia, nella maggior parte dei casi autolimitante, l'eziologia e la patogenesi devono essere ancora pienamente comprese. Insieme al ruolo svolto da fattori immunologici, genetici e ambientali, molti trigger chimici e infettivi sono stati ipotizzati come fattori scatenanti la deposizione di IgA vascolare tipica dell'HSP, compresi farmaci e vaccini. Inoltre non vi è alcun dato in letteratura relativo al rischio stimato per HSP e l'esposizione a farmaci e/o vaccini. Questo studio si propone di indagare l'associazione e il ruolo potenziale dei farmaci e vaccini nella comparsa di HSP nella popolazione pediatrica.

La diagnosi HSP è difficile al momento del ricovero in quanto non ci sono anomalie di laboratorio specifiche della malattia, né segni e sintomi. Pertanto, per identificare correttamente i casi HSP sono necessari reperti istopatologici.

Solo i casi validati di HSP secondo i criteri EULAR/PRINTO/PRES sono stati considerati per le analisi statistiche. La valutazione del nesso di causalità per ogni caso di HSP non è stata eseguita.

La presentazione clinica dei 288 casi accertati ha confermato quelle che in precedenza erano state segnalate come principali caratteristiche cliniche per HSP. Oltre alla porpora palpabile, segno distintivo della malattia, il coinvolgimento articolare e addominale è stato descritto nella

maggior parte dei pazienti mentre il coinvolgimento renale e genitale era meno frequente. L'età media dei casi di HSP era in accordo con quella riportata in letteratura (4-6 anni), così come una uguale distribuzione tra maschi e femmine.

Rispetto ai casi recuperati, le caratteristiche dei 68 casi per i quali i dati clinici non sono stati recuperati, sono risultati simili per età, sesso, infezioni febbrili precedenti, esposizione a farmaci e/o vaccini, escludendo così la possibilità di bias di selezione.

I bambini ricoverati in ospedale per le lesioni gastroduodenali sono stati considerati un gruppo di controllo adatto per i pazienti HSP. In questo studio sia i casi che i controlli sono stati individuati attraverso il pronto soccorso degli stessi centri clinici e, successivamente, è stata accertata l'esposizione a farmaci e a vaccini. Inoltre, intervistando i genitori durante il ricovero del bambino, sono stati anche accertati i precedenti sintomi che hanno causato il ricovero.

I risultati ottenuti da questo studio non forniscono la prova di un aumentato rischio di sviluppare la HSP con uno qualsiasi dei farmaci considerati. Mentre, è stato stimato un triplice aumento del rischio di sviluppare HSP con il vaccino MMR.

Da studi prospettici condotti durante la campagna vaccinale MMR sono emersi casi di HSP successivi alla somministrazione del vaccino. All'interno del sistema italiano di farmacovigilanza sono riportate alcune segnalazioni spontanee di HSP insorte dopo aver effettuato il vaccino MMR. Durante la campagna vaccinale cinese per MMR, sono state segnalate 30 reazioni avverse gravi su 14,3 milioni di dosi somministrate; tra questi, 28 casi sono stati diagnosticati come HSP, con un'incidenza stimata di 2,1 per milione/dosi. Questo studio ha confermato tali dati osservazionali, fornendo una stima del rischio per questa associazione.

Dato il disegno dello studio caso-controllo non è stato possibile calcolare la stima di incidenza.

Questo lavoro conferma che l'HSP è una malattia rara (288 bambini ricoverati in 14 anni). Inoltre, i casi di vaccinazioni sono stati solo 8, suggerendo un rischio assoluto molto basso della patologia nei bambini vaccinati con il vaccino MMR. I risultati dello studio non alterano quindi il profilo rischio/beneficio del vaccino MMR che resta uno strumento efficace e sicuro contro malattie gravi nell'infanzia.

Per quanto riguarda i farmaci correlati alle lesioni gastroduodenali, i FANS sono stati evidenziati in precedenti studi condotti dallo stesso gruppo di ricerca.

Ciò potrebbe portare ad una sottostima dei risultati ottenuti in questo studio riguardo il ruolo dei FANS nello sviluppo di HSP.

L'analisi del ruolo patogenetico dei farmaci e dei vaccini negli episodi di HSP va oltre lo scopo del presente studio.

In conclusione, l'associazione tra vaccinazione MMR e HSP conferma i risultati pubblicati precedentemente e aggiunge una stima del rischio. Ulteriori studi sono necessari per aumentare la comprensione del ruolo dei farmaci e dei vaccini nell'eziologia di HSP, una malattia con importanti effetti sulla salute dei bambini per i suoi potenziali, anche se rari, esiti cronici.

#### **Interessi conflittuali**

Gli autori dichiarano che non ci sono conflitti d'interesse.

#### **Parola chiave:**

bambino, reazione avversa a farmaco, porpora di Henoch-Schönlein, vaccino

#### **Riferimento bibliografico:**

Da Dalt L, Zerbini C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N, Compagnone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2016 Jun 18;42(1):60. doi: 10.1186/s13052-016-0267-2.

**Doppia terapia antiaggregante prolungata in patologie coronariche stabili: studio comparativo osservazionale di benefici e rischi in popolazioni non selezionate o appartenenti ad un trial clinico***A cura del Dott. Fausto Chiazza*

Combinazioni di trattamenti farmacologici a lungo termine sono raccomandate per la prevenzione secondaria dopo infarto acuto del miocardio. Il recente studio PEGASUS-TIMI-54 ha mostrato che la terapia antiaggregante doppia a lungo termine (ticagrelor 60 mg ed aspirina a basso dosaggio) in pazienti sopravvissuti ad un anno dopo un attacco di cuore ha ridotto il rischio di eventi ischemici, ma aumentava il rischio di sanguinamento grave (Bonaca *et al.*, N Engl J Med 2015).

Tuttavia, non è noto come questo equilibrio rischio/beneficio si applichi alla popolazione generale dei pazienti sopravvissuti al primo anno dopo infarto cardiaco acuto non selezionati per il *trial*. Nonostante il fatto che sia stato ampiamente osservato che i tassi di eventi riportati negli studi tendono ad essere inferiori a quelli riportati in studi osservazionali nelle popolazioni ospedaliere, i pazienti nello studio PEGASUS-TIMI-54 sono stati selezionati su caratteristiche "ad alto rischio" (età > 65 anni, disfunzioni renali, due o più infarti miocardici e diabete) per massimizzare il potenziale beneficio del trattamento.

In questo studio sono stati confrontati gli effetti della terapia antiaggregante doppia su popolazioni clinicamente rappresentative di pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico acuto tratte dal database CALIBER o su pazienti arruolati nello studio PEGASUS-TIMI-54.

Questo studio osservazionale è stato basato sulla piattaforma CALIBER. I pazienti inclusi hanno dimostrato di essere rappresentativi di tutta la popolazione inglese in termini di età, sesso, etnia, e mortalità complessiva.

La popolazione CALIBER è stata selezionata tra i pazienti ricoverati in ospedale con una diagnosi primaria di sindrome coronarica acuta (infarto miocardico acuto o angina instabile) da aprile 2005 a marzo 2010. È stata identificata una popolazione "real world" dei pazienti che erano stabili dopo infarto cardiaco acuto, composta da 7328 pazienti sopravvissuti almeno un anno dopo l'evento.

Da questa popolazione "real world", sono state identificate altre due popolazioni CALIBER.

La prima è stata una popolazione "ad alto rischio" di 5279 pazienti che hanno incontrato i criteri di inclusione per PEGASUS-TIMI-54 (età  $\geq 65$  o  $\geq 50$  con diabete, patologie renali, o un secondo pregresso infarto miocardico).

La seconda popolazione comprendeva una popolazione "target" di 1676 pazienti che potevano rientrare nello studio PEGASUS-TIMI-54 che rispondevano ai criteri di inclusione ad alto rischio del *trial*, ma anche ai criteri di esclusione.

L'*endpoint* primario di efficacia nel *trial*, riguardava infarto miocardico acuto, ictus, o morte per malattie cardiovascolari. Un secondo *endpoint* valutato è stato il sanguinamento e ha considerato eventi fatali, gravi (che ha richiesto trasfusione, ricovero in ospedale per emorragia con durata del soggiorno di sette giorni o più), o emorragia intracranica.

La popolazione "real world" comprendeva 7238 pazienti registrati in CALIBER con infarto miocardico acuto sopravvissuti per un anno o più senza un altro infarto. Da questa popolazione è stata identificata una popolazione "ad alto rischio" di 5279 (72,9%) pazienti che erano compresi nei criteri di inclusione del *trial* PEGASUS-TIMI-54 e una popolazione "target" di 1676 (23,1%) pazienti che ha incontrato i criteri sia di inclusione che di esclusione per lo studio.

Nelle popolazioni CALIBER target, ad alto rischio, e *real world* i punteggi Kaplan-Meier di tre anni relativi agli *endpoint* primari (infarto miocardico acuto, ictus o malattie cardiovascolari fatali) erano rispettivamente 18,8%, il 21,7% e 17,2% rispetto al 9,04% nel gruppo placebo.

Con aggiustamento per età e sesso il valore Kaplan-Meier è diminuito per la popolazione target (13,9%), e la differenza tra l'alto rischio e la popolazione *real world* è in gran parte scomparsa (17,9% e 17,2%).

Nelle popolazioni CALIBER target, ad alto rischio, e *real world* le percentuali Kaplan-Meier per emorragia fatale, grave, o intracranica sono state 3,0%, 3,0%, e il 2,3% rispettivamente, rispetto al 1,26% nel gruppo placebo. Applicando l'aumento del rischio relativo a tre anni nei partecipanti alla sperimentazione trattati con ticagrelor 60 mg al giorno, è stato calcolato un

incremento di 75, 75 e 58 eventi fatali, gravi, o intracranici per 10 000 pazienti trattati ogni anno nei gruppi target, ad alto rischio, e *real world* rispettivamente.

In sintesi, questa analisi comparativa ha dimostrato che i pazienti sopravvissuti un anno o più dopo infarto miocardico acuto rimangono a rischio sostanziale di ulteriori eventi cardiovascolari. Lo studio PEGASUS-TIMI-54 è stato uno dei primi a valutare la gestione di questo gruppo poco studiato. Questo *trial* ha reclutato pazienti ad alto rischio, ma lo studio oggetto di questo articolo ha dimostrato che i pazienti *real world* sono soggetti ad un rischio ancor maggiore, amplificando il potenziale della duplice terapia antiplastrinica per migliorare la prognosi.

Questo potenziale deve essere valutato rispetto al rischio di sanguinamento, che è probabilmente maggiore nella popolazione ad alto rischio.

**Parole chiave:** Terapia antiplastrinica doppia, studio osservazionale, ticagrelor

**Conflitto di interessi:** Tutti gli autori hanno dichiarato di ricevere fondi da AstraZeneca; CE è un dipendente a tempo pieno di AstraZeneca.

**Riferimenti bibliografici:** Timmis A, Rapsomaniki E, Chung SC, Pujades-Rodriguez M, Moayyeri A, Stogiannis D, Shah AD, Pasea L, Denaxas S, Emmas C, Hemingway H.. Prolonged dual antiplatelet therapy in stable coronary disease: comparative observational study of benefits and harms in unselected versus trial populations. *BMJ*. 2016 Jun 22;353:i3163.

### **Brentuximab vedotin nel linfoma di Hodgkin ricorrente/refrattario: un update dei dati pubblicati nel Named Patient program (NPP)**

*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Prima dell'approvazione regolatoria locale il brentuximab vedotin, un anticorpo anti-CD30 coniugato al farmaco, è stato reso disponibile per uso compassionevole in 60 Paesi Canadesi non USA attraverso il programma Named Patient Program (NPP; Takeda Pharma-ceuticals International Co., Cambridge, MA, USA). Pazienti con Linfoma di Hodgkin CD30 positivo (H/L) o con linfoma a grandi cellule sistemico anaplastico ricorrente/refrattario (R/R) che erano eleggibili a partecipare erano inclusi nel programma. Dati clinici NPP provenienti da 21 pubblicazioni (identificati mediante revisione sistematica della letteratura) sono stati valutati (Zinzani et al., 2015); i dati di efficacia e tollerabilità di brentuximab vedotin nella pratica clinica erano simili a quelli riportati nei trials clinici di fase 2 in R/R HL and sALCL (Pro et al., 2012; Younes et al., 2012).

Scopo di questo studio è stato quello analizzare dati addizionali provenienti da nuovi reports del NPP con brentuximab vedotin e di valutare come essi comparassero con dati precedenti di NPP e di fase 2.

I dettagli della revisione sistematica della letteratura sono stati precedentemente pubblicati (Zinzani et al., 2015). Impiegando questa metodologia la ricerca dei risultati (PubMed e libri degli abstracts di congressi specificati) erano aggiornati per il periodo dal 13 Dicembre 2013 all'11 giugno 2015. Dal 13 Dicembre erano identificate ulteriori 12 pubblicazioni riportanti dati NPP. Tutti i 480 pazienti avevano diagnosi di R/R HL. La mediana più comune di precedenti terapie era 4. Inoltre, il 31-75% dei pazienti aveva HL refrattario primario, e il 47-88% non aveva risposto all'ultima terapia. Molti pazienti (61-100%) avevano subito una precedente Trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), e fino al 17% dei pazienti aveva ricevuto una precedente SCT allogenico (alloSCT). In tutte le coorti dove il dosaggio era riportato, il brentuximab vedotin era somministrato per via endovenosa alla dose 1.8mg/kg ogni 3 settimane. La mediana dei numeri di cicli di brentuximab vedotin variava tra 5 e 8. Laddove i metodi erano descritti in dettaglio la risposta al brentuximab vedotin era valutata mediante tomografia computerizzata e/o tomografia ad emissione di positroni. Le risposte si osservavano dopo una mediana di 3-4 cicli di trattamento e duravano per una mediana di 4-9 mesi. Gli

indici di risposta globale (ORR; remissione completa [CR] + remissione parziale [PR]) erano generalmente del 58–80%, sebbene valori più bassi di ORR erano riportati in due studi dove la risposta era valutata più tardi (Ferhanoglu et al., 2014; Perrot et al., 2014; Salihoglu et al., 2015). Gli indici di CR erano del 10–40%.

Cinque pubblicazioni riportavano indici di ORR e CR nel sottogruppo di pazienti con precedente SCT (Carlo-Stella et al., 2015; Erdem et al., 2014; Ricci et al., 2014; Viviani et al., 2015; Zallio et al., 2014): 32/43 pazienti (74%) con precedente ASCT (Erdem et al., 2014; Viviani et al., 2015; Zallio et al., 2014), e 11/16 pazienti (69%) con precedente ASCT e alloSCT (Carlo-Stella et al., 2015; Ricci et al., 2014) ottenevano una risposta oggettiva. Indici di CR erano osservati in 8/43 (19%) e 5/16 (31%) pazienti, rispettivamente.

Molti studi riportavano dati di sopravvivenza; dopo una mediana di follow up di 9.5–26 mesi, la sopravvivenza globale mediana (OS) non si raggiungeva in molte coorti sebbene valori di 25 mesi e 31 mesi erano riportati in due studi (Carlo-Stella et al., 2015; Ricci et al., 2014; Tsigotis et al., 2015). Uno e 2 anni di OS era il 67–76% il 58–67%, rispettivamente. La sopravvivenza mediana libera da malattia (PFS) era tra 5 e 10.5 mesi. Gli eventi avversi (AE), laddove disponibili, indicavano che: nelle due coorti maggiori (n = 299), qualunque tipo di neuropatia si verificava nel 28–31% dei pazienti e neuropatia di grado 3/4 era riportata nel 2–3% of pazienti (Ferhanoglu et al., 2014; Perrot et al., 2014; Salihoglu et al., 2015). Qualunque grado di tossicità ematologica riportata in queste coorti era: anemia, trombocitopenia e neutropenia; neutropenia di grado 3/4 si verifica nel 2–7% dei pazienti. Tra le tre coorti più piccole indicazioni di AE ematologiche di grado  $\geq 3$  includevano neutropenia (13–32%), anemia (15%), e trombocitopenia (12–14%) (Carlo-Stella et al., 2015; Ricci et al., 2014; Viviani et al., 2015; Yang et al., 2014). Qualunque grado di altre AE la cui incidenza riportata era  $>1$  includevano nausea, polmonite, mialgia/dolore muscolare, costipazione e febbre.

Riduzioni della dose erano descritte per 9/80 pazienti (11%) in due coorti (Ferhanoglu et al., 2014; Salihoglu et al., 2015; Yang et al., 2014), e il 17% dei pazienti nella coorte Francese (N = 241) richiedeva adattamento della dose  $\geq 1$  (Perrot et al., 2014). Dati complessivi di interruzione della terapia erano disponibili solo per la coorte Francese dove 222 pazienti (92%) interrompevano brentuximab vedotin, principalmente a causa di progressione della malattia (54%), ma anche perché ricevevano un trapianto (25%) e a causa di AE (5%) (Perrot et al., 2014). Uno studio Italiano (N = 45) non riportava interruzioni della terapia a causa di tossicità (Viviani et al., 2015), mentre in un altro si riportava che 2/5 pazienti che avevano raggiunto una CR interrompevano la terapia a causa di tossicità (Carlo-Stella et al., 2015; Ricci et al., 2014). Due studi riportavano l'assenza di mortalità correlabile al brentuximab vedotin (Carlo-Stella et al., 2015; Perrot et al., 2014; Ricci et al., 2014). Uno studio riportava la morte di un paziente che riceveva un'infusione di linfociti da donatore durante il trattamento con brentuximab vedotin; il paziente moriva dopo aver sviluppato una graft-versus-host-disease (GVHD) polmonare di stadio IV (Carlo-Stella et al., 2015; Ricci et al., 2014). Un altro studio riportava la morte di un paziente per polmonite dopo un ciclo di brentuximab vedotin (Yang et al., 2014). Come precedentemente discusso questo tipo di analisi presenta un certo numero di limitazioni intrinseche.

In conclusione questo studio è di supporto alle osservazioni della precedente revisione della letteratura che dimostrava una efficacia e tollerabilità del brentuximab vedotin paragonabile ai risultati della pratica clinica e dei trials clinici di fase 2 nel R/R HL.

**Riferimento bibliografico:** Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program  
Critical Reviews in Oncology/Hematology in press (2016)  
P.L. Zinzani,<sup>a</sup> S. Sasse,<sup>b</sup> J. Radford,<sup>c</sup> A. Gautam,<sup>d</sup> V. Bonthapallye

**Affiliazioni:** <sup>a</sup>Institute of Hematology and Medical Oncology, 'L. & A. Seràgnoli', University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>b</sup>University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

<sup>c</sup>The University of Manchester and The Christie NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

<sup>d</sup>Global Medical Affairs, Millennium Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA, USA1

eGlobal Oncology Pricing Market Access and Health Economics, Millennium Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA, USA1

**Conflitto di interessi:**

AG, VB sono dipendenti della Millennium Pharmaceuticals Inc., una società sussidiaria della Takeda Pharmaceutical Company Ltd)

Consulenza: PLZ, JR (Millennium Pharmaceuticals Inc.)

Azionisti: VB (Takeda Pharmaceutical Company Limited)

Honoraria: PLZ (Millennium Pharmaceuticals Inc.; Takeda); JR (Millennium Pharmaceuticals Inc.; Takeda; Seattle Genetics, Inc.).

**Infliximab versus ciclosporina per la colite ulcerosa acuta severa resistente agli steroidi: uno studio clinico open-label, randomizzato pragmaticamente con metodo misto**

*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Studi osservazionali suggeriscono che l'infliximab è più efficace della ciclosporina nel trattamento della colite ulcerosa severa resistente agli steroidi, ma l'unico studio randomizzato e controllato ha dimostrato che non ci sono differenze tra i due trattamenti nell'outcome a breve termine, inclusa l'efficacia, la frequenza delle colectomie e gli effetti avversi.

Scopo dello studio è stato quello di comparare l'efficacia clinica dei trattamenti con infliximab e ciclosporina in pazienti affetti da colite severa resistente agli steroidi. I pazienti sono stati seguiti per 1-3 anni in modo da ottenere dati relativi all'efficacia clinica a medio termine.

Lo studio è stato condotto con un metodo misto, cioè open-label, a gruppi paralleli, randomizzato in modo pragmatico, in 52 centri inglesi, scozzesi e gallesi. I pazienti arruolati erano di età superiore ai 18 anni, erano ricoverati per colite severa e non avevano risposto al trattamento cortisonico (2-5 giorni di idrocortisone endovenoso). I pazienti avevano in anamnesi una diagnosi di colite ulcerativa diagnosticata tramite istologia o soffrivano di una colite non meglio precisata, i cui sintomi suggerivano la diagnosi di colite ulcerativa, confermata durante il ricovero tramite biopsia.

Criteri di esclusione sono stati l'appartenenza del paziente a gruppi vulnerabili (pazienti con problemi mentali, malati terminali o carcerati), con infezione enterica, donne in cinta o in allattamento, donne fertili che non si impegnavano ad usare contraccettivi nei 6 mesi successivi alla randomizzazione, con co-morbidità serie (inclusi tumori), con immunodeficienze, con recente infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, stroke, insufficienza respiratoria, renale o epatica, o infezione severa. Sono stati esclusi anche pazienti in trattamento con tacrolimus o rosuvastatina, che necessitavano di una colectomia d'urgenza, trattati nei 3 mesi precedenti con infliximab o ciclosporina, con qualsiasi altra controindicazione al trattamento con infliximab o ciclosporina.

Per questioni pratiche e per non far trascorrere tempo prezioso, il consenso all'eventuale arruolamento è stato chiesto al paziente prima di sapere con certezza che il paziente era affetto da colite ulcerativa severa e prima di sapere se non avesse risposto al trattamento cortisonico, in modo tale da arruolare immediatamente nello studio i pazienti affetti da colite ulcerativa che non rispondevano al trattamento. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati da un sistema automatico in modo tale che, in ogni centro, fossero trattati lo stesso numero di pazienti con i due farmaci. I clinici che avevano in carico il paziente sapevano del trattamento somministrato al paziente, ma i responsabili dello studio e quelli che hanno analizzato i dati hanno operato in cieco.

I pazienti sono stati trattati o con 5 mg/kg di infliximab o con 2 mg/kg di ciclosporina. L'infliximab è stato somministrato con infusione endovenosa di 2 ore alla randomizzazione e dopo 2 e 6 settimane. Se opportuno il trattamento è stato prolungato. La ciclosporina è stata somministrata con infusione endovenosa giornaliera fino a 7 giorni se questo portava ad un miglioramento; successivamente la ciclosporina è stata somministrata per os, 5,5 mg/kg 2 volte al giorno per un totale di 12 settimane. Dopo i primi giorni di trattamento, la dose di



ciclosporina è stata modificata in modo tale da ottenere una concentrazione plasmatica di 100-200 ng/ml.

Oltre al trattamento specificato sopra, il protocollo dello studio consigliava (ma non obbligava) il clinico la somministrazione di cotrimozzolo come profilassi per lo *Pneumocystis jirovecii* e di azatioprina o 6-mercaptopurina a partire dalla quarta settimana. Il protocollo consigliava anche di sospendere lo steroide alla settimana 12 ma di ri-somministrarlo se il paziente tornava sintomatico. Dopo la dodicesima settimana, tutti i trattamenti erano decisi senza più indicazioni dal medico curante.

Ai pazienti è stato somministrato un questionario sulla qualità della vita (CUCQ, precedentemente denominato CCQ, una modifica del UK-IBDQ) alla baseline, dopo 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi per un periodo di osservazione compreso tra 1 anno e 3 anni. Se il paziente doveva essere sottoposto a colectomia, il questionario è stato somministrato più frequentemente nel periodo post-operatorio. Per misurare l'area sotto la curva determinata dai punteggi del questionario nel CUCQ, il punteggio è stato modificato in modo tale che i valori più bassi rappresentassero uno stato di salute peggiore.

Outcome primario è stata l'area sotto la curva del questionario per comparare l'efficacia del trattamento sulla base di quanto percepito dal paziente. Outcome secondari sono state modifica nel punteggio del questionario CUCQ e di altri questionari. Inoltre sono stati valutati: mortalità; incidenza della colectomia, in emergenza o pianificata; lunghezza della degenza; effetti avversi con particolare riferimento alla comparsa di tumori, infezioni serie e problemi renali. Per quanto riguarda le infezioni, sono state considerate relate al trattamento le infezioni gravi accadute nei 6 mesi successivi al trattamento con infliximab e nel mese successivo al trattamento con ciclosporina.

I pazienti sono stati arruolati tra il 25 maggio 2010 e il 28 febbraio 2013. Sono stati contattati 2065 pazienti potenzialmente eleggibili. Di questi, 1614 hanno dato il consenso e 270 pazienti sono stati reclutati, ma solo il 90% di questi ha contribuito all'analisi finale per quanto concerne l'outcome primario. Nei due gruppi di trattamento (135 pazienti ciascuno) non si sono osservate differenze significative nei principali parametri demografici e clinici. La durata del trattamento con gli steroidi è risultata simile nei 2 gruppi (5,32 e 5,43 giorni).

Non si sono osservate differenze significative tra i 2 trattamenti nell'area sotto la curva relativa alla qualità della vita. Infatti, la media dell'area sotto la curva è risultata uguale a 564 ( $\pm 242$ ) nel gruppo infliximab e 587 ( $\pm 226$ ) nel gruppo ciclosporina (95% CI da -22 a +38,  $p=0,603$ ). La media dell'area sotto la curva giornaliera è risultata uguale a 0,705 ( $\pm 0,181$ ) nel gruppo infliximab e 0,733 ( $\pm 0,158$ ) nel gruppo ciclosporina (95% CI da -0,009 a +0,068,  $p=0,129$ ).

In nessuno momento dopo la randomizzazione è stata osservata una differenza significativa tra i due trattamenti negli outcome secondari. In particolare, la frequenza di colectomia durante il ricovero è stata del 21% nel gruppo infliximab e del 25% nel gruppo ciclosporina; a 3 mesi è stata del 29% nel gruppo infliximab e del 30% nel gruppo ciclosporina e a 12 mesi è stata del 35% nel gruppo infliximab e del 45% nel gruppo ciclosporina. Dunque in totale è stata del 41% nel gruppo infliximab e del 48% nel gruppo ciclosporina con OR=1,35 (95% CI 0,832-2,188,  $p=0,223$ ). Il tempo medio trascorso prima della colectomia è stato 811 giorni nel gruppo infliximab e 744 giorni nel gruppo ciclosporina con HR=1,234 (95% CI 0,862-1,768,  $p=0,251$ ). Il ricovero si è protratto 10,32 giorni nel gruppo infliximab e 12,21 nel gruppo ciclosporina con una differenza corretta di 1,54 giorni. Questa differenza, analizzata in seguito ad una elaborazione logaritmica con particolare riferimento alla durata del ricovero dopo la prima dose di infliximab o ciclosporina dimostra una superiorità dell'infliximab di un fattore 1,52 (95% CI 1,278-1,817,  $p<0,0001$ ).

I pazienti sono stati trattati molto più a lungo con infliximab che con ciclosporina (126 vs 56 giorni). Nove pazienti assegnati al gruppo ciclosporina sono passati all'infliximab dopo 3-12 mesi di trattamento. Un paziente è passato dal trattamento con infliximab a quello con ciclosporina dopo 3 mesi. L'uso di azatioprina, mercaptopurina e metotrexate è stato simile nei 2 gruppi.

Non si sono osservate differenze significative per quanto riguarda gli effetti avversi gravi correlati al trattamento: 16 effetti in 14 pazienti trattati con infliximab e 10 effetti in 9 pazienti trattati con ciclosporina con un rapporto di frequenza=0,94 (95% CI 0,59-1,49,  $p=0,79$ ). In particolare, sono stati osservati 2 tumori nel gruppo infliximab e 1 nel gruppo ciclosporina. Nel gruppo ciclosporina 11 pazienti hanno sofferto di problemi renali, ma solo in 1 di questi il problema è stato considerato reazione avversa grave e, comunque, in tutti i pazienti

l'insufficienza si è risolta in seguito alla riduzione del dosaggio della ciclosporina. Si sono osservate molte più infezioni correlate al trattamento nei pazienti trattati con infliximab (8, corrispondenti al 6%) che nel gruppo trattato con ciclosporina (1 paziente). D'altra parte, le infezioni non correlate al trattamento sono state di più nel gruppo dei pazienti trattati con ciclosporina (16 vs 8). Dunque, l'incidenza complessiva di infezioni nei due gruppi è stata simile. Tre pazienti trattati con infliximab sono morti. Due di questi per polmonite post-operatoria con sepsi (dopo 20 e 65 giorni dall'inizio del trattamento). Entrambi i pazienti avevano una serie di co-morbidità, incluso il diabete. Il terzo paziente è deceduto per metastasi tumorali dopo 278 dall'inizio del trattamento con una storia di colite ulcerosa della durata di 20 anni.

L'analisi dei costi a 30 mesi di trattamento ha dimostrato che un paziente trattato con infliximab costa 5632 sterline più di un paziente trattato con ciclosporina. Dal momento che lo studio dimostra che non esistono differenze cliniche tra l'utilizzo di infliximab e quello di ciclosporina, l'analisi costo-efficacia è a favore della ciclosporina.

In conclusione, nel trattamento dei pazienti affetti da colite ulcerosa severa resistente agli steroidi, infliximab e ciclosporina hanno la stessa efficacia clinica.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse. Lo studio è stato finanziato da fondi pubblici e sponsorizzato dall'università di Swansea. I farmaci sono stati forniti dalle farmacie dei centri ospedalieri dove si è svolto lo studio e non dalle case farmaceutiche.

**Parole chiave:** colite ulcerosa acuta resistente agli steroidi, infliximab, ciclosporina

#### Riferimenti bibliografici

Williams JG et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. Pubblicato on line 22 giugno 2016.

### Ruolo del controllo glicemico nel rischio del tumore al pancreas: uno studio di coorte nazionale

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il tumore al pancreas è una neoplasia ad alto tasso di mortalità che presenta una sopravvivenza media del 6% a 5 anni dalla diagnosi, nonostante i progressi avvenuti negli ultimi anni nella ricerca contro il cancro. L'assenza di sintomi iniziali rende indispensabile l'identificazione di fattori predittivi dello sviluppo della neoplasia o di biomarkers specifici. Vari fattori sono stati correlati allo sviluppo di tumore pancreatico, includendo il fumo di sigaretta, l'obesità, la pancreatite cronica e una storia familiare positiva per neoplasia pancreaticca.

Recentemente, studi epidemiologici si stanno dedicando all'analisi della possibile relazione tra la patologia diabetica e lo sviluppo di neoplasie.

Sebbene il meccanismo biologico resti ignoto, la presenza di iperglicemia, iperinsulinemia, infiammazione cronica ed altre complicazioni croniche possono correlarsi allo sviluppo di neoplasia. Ciononostante, pochi studi hanno valutato l'eventuale correlazione diretta tra diabete e tumore pancreatico.

Questo studio ha utilizzato un grande database istituzionale per investigare il rischio di sviluppare il tumore al pancreas nei pazienti diabetici taiwanesi.

Lo studio è stato condotto dopo l'approvazione del comitato etico dell'ospedale di Dalin Tzu Chi Hospital, della Buddhist Tzu Chi Medical Foundation in Taiwan.

Il sistema assicurativo sanitario nazionale è stato introdotto nel 1995 in Taiwan ed il Longitudinal Health Insurance Database nel 2005, collezionando dati da 1 milione di individui che hanno rappresentato la coorte di questo studio. Il sottogruppo analizzato dal 1 gennaio 2003 al 31 dicembre 2013 in questo studio era rappresentativo della coorte generale di pazienti presenti nel database. Sono stati considerati tutti gli individui di età superiore a 18

anni che hanno avuto diagnosi ambulatoriale di diabete (ICD-9-CM codice: 250). È stato definito come diabete poco controllato l'ospedalizzazione per crisi iperglicemica (ICD-9-CM codici: chetoacidosi diabetica, 250.1, o stato iperosmolare iperglicemico, 250.2).

Sono stati esclusi tutti i pazienti con diagnosi di cancro al pancreas precedente al 2005. Nello studio sono state prese in considerazione numerose covariate descritte successivamente nei risultati. Per correggere per queste covariate è stato utilizzato lo score di propensità (High-dimensional propensity scores). Tutte le possibili variabili selezionate sono state analizzate successivamente con una regressione logistica per generare lo score di propensità. Questo score e l'età sono state considerate come variabili continue mentre le restanti variabili erano tutte categoriche. Tali variabili sono state comparate con il test di Pearson del chi-quadro o il t-test per valutare l'eterogeneità. Il rischio (HR, hazard ratio) di sviluppare tumore pancreatico è stato analizzato con la regressione di Cox dopo aggiustamento per covariate. Le stesse analisi sono poi state condotte nei sottogruppi analizzati con SAS versione 9.4 e STATA versione 11.2 con test a due code e valori di p minori di 0.05 considerati significativi.

Sono stati considerati 46,973 pazienti con diabete e 652,142 senza per un follow up totale rispettivamente di 207,861 e 5,568,462 persone per anno con periodo medio di 4.3 e 8.5 anni. I pazienti con diabete erano maggiormente maschi e di età più avanzata oltre che essere di minore status socio-economico, vivere in aree rurali, presentare ipertensione, malattia coronarica, malattia cronica renale o del fegato o delle vie respiratorie, obesità e storia di utilizzo d'alcol. L'AUC dello score di propensità (PS) nello sviluppare il diabete è risultato di 0.73, indicando una buona accortezza.

Alla fine del follow up, 497 persone hanno sviluppato il tumore pancreatico di cui 82 con diabete e 415 senza, risultando in un HR di 6.12 (95% CI, 4.79–7.82) a svantaggio dei malati di diabete.

È stata poi eseguita un'analisi multivariata basata sulla regressione di Cox per aggiustare il rischio in base alla presenza delle covariate sopra descritte, risultando comunque in un HR di 2.53 (95% CI, 1.96–3.26) a sfavore dei diabetici. Fattori correlati allo sviluppo del tumore in oggetto sono stati anche il sesso maschile, l'età avanzata, la presenza di altre patologie maligne o del tratto biliare o pancreatite cronica, oltre al basso status socioeconomico. Questi risultati sono risultati consistenti anche confrontando gruppi di sesso ed età corrispondenti in entrambe le coorti. Nel sottogruppo di 1114 pazienti con diabete non controllato si sono sviluppati 4 tumori pancreatici nel corso di 5.0 anni di follow up medio, per un HR totale di 3.61 (95% CI, 1.34–9.78,  $p < 0.001$ ) rispetto al gruppo non diabetico una volta corretto per eventuali covariate di confondimento.

Questo studio evidenzia la possibile correlazione tra diabete ed insorgenza di tumore al pancreas. Un diabete poco controllato può essere associato ad un più grande rischio di tumore pancreatico, sottolineando l'importanza ed i benefici di un corretto controllo glicemico.

I risultati ottenuti in questo studio sono in linea con studi precedenti, aggiungendo il possibile ruolo del controllo glicemico come ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di tumore pancreatico.

Il database usato era rappresentativo di tutta la popolazione in Taiwan, riducendo il rischio di perdite nel corso del follow up o di bias nella selezione dei pazienti.

Non si sa ancora il meccanismo biologico alla base dello sviluppo del tumore pancreatico in associazione al diabete o all'iperglicemia, ma sono state formulate varie ipotesi.

L'iperglicemia si associa a specie reattive dell'ossigeno che causa stress ossidativo associato alla patogenesi del tumore pancreatico. La resistenza all'insulina si associa ad aumentata secrezione di insulina e di altri fattori di crescita correlati (Insulin Growth Factor) od ormoni (adiponectina e leptina) che sono coinvolti nella proliferazione cellulare. Studi preclinici su modelli animali ben congeniati e più grandi studi clinici di popolazione potrebbero confermare le seguenti teorie.

Un punto di forza del seguente studio è stato sicuramente la possibilità di correggere per circa 1000 covariate, riducendo il rischio di risultati poco attendibili. Non è stato però possibile correlare il rischio di sviluppo di tumore pancreatico con eventuale storia familiare di neoplasia, consumo di sigarette non riportato o consumo di alcolici quantificabile.

Questo studio presenta potenziali limiti.

In primo luogo, i risultati derivano da una coorte di dati istituzionali dove le variabili estratte

derivavano dal sistema ICD-9-CM di codici diagnostici e non da dati di laboratorio effettivi che confermassero i livelli di glicemia o di HbA1c. Questo ha influito anche sulla definizione di evento di iperglicemia non controllato con scarso controllo glicemico, anche se i due termini non sono sinonimi. Inoltre non si è riusciti a differenziare efficacemente la coorte di pazienti con diabete di tipo 1 o 2 in base alla definizione di diabete secondo l'ICD-9-CM. Questo può essere risolto programmando studi prospettici o retrospettivi precisando le due coorti.

La presenza di sottogruppi con poche diagnosi di tumore pancreatico effettive ha ridotto la precisione dell'intervallo di confidenza, specie nel gruppo più piccolo con scarso controllo glicemico dove sono stati sviluppate solo 4 neoplasie.

Inoltre il presente studio non ha potuto valutare l'eventuale ruolo di farmaci antidiabetici nel ridurre il rischio di neoplasia pancreatico, considerando che alcuni studi hanno mostrato una prevenzione maggiore con l'utilizzo di metformina rispetto alle sulfaniluree.

Altri studi hanno invece dimostrato una relazione biunivoca tra diabete e tumore al pancreas, rendendo difficile dimostrare la presenza di una correlazione causa effetto con uno studio non prospettico. Resta di fatto che sono stati escluse moltissime variabili di confondimento e la relazione tra glicemia poco controllata e tumori, anche se su un sottogruppo limitato, ha mostrato significatività.

**Parole chiave:** Diabete, glicemia, tumore al pancreas, studio di correlazione.

**Conflitto di interessi:** nessuno degli autori ha dichiarato la presenza di eventuale conflitto di interessi.

**Riferimenti bibliografici:**

Er et al. Effect of glyceimic control on the risk of pancreatic cancer A nationwide cohort study  
Medicine (2016) 95:24, Received: 15 February 2016 / Received in final form: 9 May 2016 / Accepted: 13 May 2016, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003921>.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)



### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

### DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

### RICEZIONE NEWSLETTER

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