



Newsletter numero 208 dell' 01.04.2017

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Studio Rococo: una valutazione di dati del mondo reale di un farmaco da banco utilizzato nel trattamento della tosse acuta (studio multicentrico, randomizzato e controllato)
- Uso di antidepressivi e rischio di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari: una meta-analisi di studi osservazionali
- Efficacia e tollerabilità delle terapie farmacologiche impiegate per il trattamento del disturbo di iperattività/deficit dell'attenzione (ADHD), inclusa guanfacina a rilascio modificato: un confronto tra diversi trattamenti
- Considerazioni cliniche sulla terapia con nivolumab nel carcinoma renale avanzato
- Uno studio clinico sull'efficacia e la sicurezza del mannitolo in polvere per inalazione nei bambini con fibrosi cistica
- Efficacia e sicurezza di due dosaggi di canrenone come terapia addizionale in pazienti ipertesi trattati con ace-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II e idroclorotiazide al dosaggio massimale: risultati dello studio ESCAPE-IT

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Un'alternativa costo-efficace alla terapia a pressione negativa per la cura delle feriteA cura delle Dott.ssa Maria Cecilia Giron
- Discutibile accuratezza della misurazione domiciliare della pressione nella popolazione obesa - validazione dei Microlife WatchBP O3® e Omron RS6® sulla base dello European Society of Hypertension-International Protocol

Studio Rococo: una valutazione di dati del mondo reale di un farmaco da banco utilizzato nel trattamento della tosse acuta (studio multicentrico, randomizzato e controllato)

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

La tosse acuta è un disturbo molto comune nei mesi invernali e tra le cause più frequenti di ricorso al medico di medicina generale nel Regno Unito con un costo annuo stimato per il sistema sanitario inglese di circa 2 miliardi di sterline. Sebbene in molti casi la tosse regredisca spontaneamente, molti pazienti fanno ricorso a medicinali da banco (OTC). Questi comprendono una pletera di farmaci quali antitussivi, espettoranti, mucolitici, antistaminici, decongestionanti e numerose combinazioni di principi attivi. Tuttavia le evidenze a sostegno dell'efficacia di questi farmaci sono scarse. IL CS1002 è un OTC utilizzato per la tosse contenente difenidramina, levomentolo e cloruro di ammonio in una preparazione emolliente a base di cacao.

L'obiettivo dello studio è stato quello valutare l'efficacia e la sicurezza di CS1002 in pazienti con tosse associata a infezione delle vie respiratorie superiori in uno studio randomizzato e controllato.

Questo studio multicentrico, randomizzato a gruppi paralleli, a singolo cieco, è stato condotto in 4 ambulatori di medicina generale e 14 farmacie del Regno Unito nel periodo compreso tra il 30 dicembre 2014 e il 9 maggio 2015. Sono stati arruolati pazienti di età > 18 anni che si erano recati spontaneamente dal medico di medicina generale o dal farmacista lamentando tosse acuta insorta meno di 7 giorni prima. I criteri di inclusione prevedevano una intensità di tosse di almeno 60 mm su una scala visuale analogica (VAS) che va da 0 a 100 mm. Sono stati esclusi dallo studio: pazienti fumatori o con storia di abitudine al fumo (comprese sigarette elettroniche) nei 12 mesi precedenti la data di ingresso nello studio, pazienti con tosse cronica, pazienti con ospedalizzazione recente (almeno 2 giorni negli ultimi sei mesi), pazienti che avevano fatto uso di qualsiasi rimedio antitussivo (compresi antibiotici) per la tosse in corso, pazienti con tosse produttiva con secrezione eccessiva, e utilizzatori di ACE-inibitori. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere CS1002 o Simple Linctus (SL) un trattamento antitussivo molto diffuso a base di acido citrico monoidrato in sciroppo, per 7 giorni o fino alla scomparsa della tosse. L'analisi primaria è stata effettuata sulla popolazione intention-to-treat (ITT) e comprendeva una valutazione utilizzando la VAS a 3 giorni (endpoint pre-specificato a 4 giorni). Sono state valutate inoltre frequenza della tosse, interruzione del sonno, e stato di salute tramite Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute), e la risoluzione della tosse.

Sono stati arruolati 163 partecipanti e randomizzati nei due bracci di trattamento. La popolazione ITT comprendeva 157 partecipanti (82 nel gruppo CS1002, 75 nel gruppo SL). L'età media dei partecipanti era di 38 anni, 57% dei partecipanti erano femmine e il 62% era di razza caucasica (34% asiatici e 4% neri). Al giorno 4 (endpoint primario), la differenza media di intensità di tosse misurata tramite VAS tra CS1002 e SL era di -5.9 mm (95%CI: da -14.4 a 2.7; p=0.18). Al giorno 7 la differenza media di intensità di tosse era di -4.2 mm (95%CI: da -12.2 a 3.9; p=0.31). CS1002 è risultato associato con una maggiore riduzione di interruzione del sonno causata dalla tosse (differenza media -11.6 mm (95%CI: da -20.6 a 2.7); p =0.01) e frequenza di tosse (differenza media -8.1 mm (95%CI: da -16.2 a 0.1); p=0.05), rispetto a SL. Il miglioramento dello score LCQ-acute per la qualità di vita è stato maggiore per CS1002 rispetto a SL (differenza media: 1.2 (95%CI: 0.05-2.36); P=0.04) dopo 5 giorni di trattamento. Più partecipanti hanno interrotto il trattamento prematuramente per miglioramento della tosse nel gruppo CS1002 (24.4%) rispetto al gruppo SL (10.7%; p=0.02). Gli eventi avversi erano confrontabili nei due gruppi (20.5% per CS1002 e 27.6% per SL) e spesso correlati alle indicazioni in studio. Sei partecipanti (7%) nel gruppo CS1002 hanno ridotto la dose del farmaco per insorgenza di sonnolenza, stanchezza che si sono successivamente risolte.

Questo studio è attualmente uno degli studi più ampi tra quelli disponibili a dose multipla, multicentrici, randomizzati e controllati in partecipanti con tosse. È inoltre il primo ad aver arruolato partecipanti che richiedevano farmaci per la tosse in farmacia ed è pertanto

probabilmente rappresentativo della più ampia popolazione dei pazienti con tosse acuta dovuta ad infezione del tratto respiratorio superiore. Lo studio ha un disegno in singolo cieco. Per superare un po' questo limite i pazienti ricevevano i farmaci in pacchi identici da aprire fuori dalla farmacia/ambulatorio e gli veniva solamente detto che avrebbero ricevuto un farmaco per la tosse. L'uso di un placebo inattivo come controllo avrebbe probabilmente evidenziato risultati di efficacia superiori. E' probabile che il miglioramento dei sintomi sia avvenuto in molti casi per la naturale evoluzione della patologia. I pazienti arruolati sono stati in numero inferiore rispetto ai 180 stimati nel calcolo della potenza del campione. Nei 2238 pazienti per i quali è disponibile la causa del mancato arruolamento questa avveniva per la presenza di tosse di durata superiore a 7 giorni.

Sebbene l'endpoint primario dello studio non sia stato raggiunto, CS1002 è risultato associato con un maggiore riduzione nella frequenza della tosse e di interruzione del sonno e con un miglioramento dello stato di salute in confronto a SL.

Parole chiave: dati real-world, tosse, farmaci da banco (OTC)

Conflitto di interessi: Studio finanziato da Infirst Healthcare, produttore di CS1002. Alcuni autori hanno ricevuto compensi personali da Innfirst Helatcare per consulenze legate alla conduzione dello studio. Altri autori sono dipendenti o consulenti stabili di Infirst Healthcare.

Riferimenti bibliografici:

Birring SS, et al. Rococo study: a real-world evaluation of an over-the-counter medicine in acute cough (a multicentre, randomised, controlled study). *BMJ Open*. 2017 Jan 16;7(1):e014112. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014112.

Uso di antidepressivi e rischio di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari: una meta-analisi di studi osservazionali

A cura del Dott. Fausto Chiazza

La depressione ha una forte prevalenza a livello della popolazione mondiale e si stima che circa un quarto della popolazione europea sia affetta da questa patologia. I farmaci antidepressivi (AD) si distinguono in diverse classi terapeutiche tra i quali i più utilizzati sono gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI). Nonostante l'efficacia tra queste due classi sia comparabile, gli SSRI hanno in parte sostituito i TCA per la loro migliore tollerabilità. I TCA, infatti, hanno dimostrato maggior incidenza di effetti collaterali soprattutto relativamente a un incremento della condizione infiammatoria sistemica che può aumentare il rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari. Gli SSRI, invece, possono ridurre il rischio di eventi trombotici per la loro azione antiplastrinica, ma al tempo stesso hanno un'azione di vasocostrizione che può incidere sull'insorgenza di patologie ischemiche. Il ruolo degli AD sul rischio cardiovascolare è ancora incerto e i dati ottenuti ad oggi sono ancora inconsistenti.

Questa è una meta-analisi di studi osservazionali riguardo la correlazione tra uso di antidepressivi e insorgenza di patologie cardiovascolari.

La ricerca è stata svolta su Medline per studi osservazionali pubblicati fino a ottobre 2015. Le parole chiave utilizzate sono state: ("TCA + principi attivi singoli" O "SSRI + principi attivi singoli" O "antidepressivi") E "sottotipi di patologie cardiovascolari" ("cardiopatia ischemica" O "patologie cerebrovascolari" O "altre forme di malattie cardiache"). Gli studi sono stati inclusi se rispondevano alle seguenti caratteristiche: valutazione di pazienti in terapia con AD e specificatamente TCA e/o SSRI (l'uso di altri antidepressivi non è stato considerato in questa meta-analisi); gli studi non consideravano un confronto tra TCA e SSRI; gli eventi cardiovascolari rappresentavano i risultati di principali dello studio; erano fornite stime grezze o aggiustate per l'associazione tra esposizione a AD e esito cardiovascolare.

Basandosi su titolo o abstract, sono stati identificati 1058 studi. Di questi 717 sono stati esclusi perché non legati al tema in studio, 18 perché non scritti in inglese, e 144 perché non rispettavano i criteri di inclusione. I rimanenti 22 studi sono stati considerati.

Per quel che riguarda l'associazione tra antidepressivi e il rischio di patologia cardiaca acuta sono stati considerati un totale di 65331 pazienti appartenenti a 5 studi. In questi studi sono stati valutati 7 rischi cardiovascolari i quali sono risultati incrementati in 6 casi, 4 dei quali significativi. Nonostante questo, tuttavia, il rischio relativo non ha raggiunto la significatività. L'eterogeneità tra i diversi studi, tuttavia, è risultata significativa.

Considerando solo gli SSRI, ne è stata valutata l'associazione al rischio cardiaco acuto (dove sono stati considerati 83765 soggetti in 14 studi), a patologie cerebrovascolari (dove sono stati considerati 9754 soggetti in 6 studi), a ictus emorragico (dove sono stati considerati 1054 soggetti in 3 studi) e a ictus ischemico (dove sono stati considerati 4281 soggetti in 3 studi). Quasi tutti i singoli studi hanno riportato un aumento del rischio relativo di eventi cerebrovascolari. Non c'è stata evidenza di eterogeneità tra gli studi per i risultati cerebrovascolari.

Sono stati presi in considerazione anche gli effetti dei TCA sul rischio di malattia acuta cardiaca (70,416 casi, 9 studi) e malattia cerebrovascolare (8656 casi, 4 studi). Non è risultata alcuna prova che gli utenti TCA risultassero a più alto rischio di sviluppare malattie cerebrovascolari. Al contrario, quasi tutti gli studi hanno riportato un aumentato rischio relativo di insorgenza di patologie cardiache acute. In questo caso l'eterogeneità tra i vari studi è stata significativa e numericamente rilevante.

In conclusione, questa meta-analisi mostra che c'è evidenza di un'associazione tra il trattamento con SSRI e TCA con rispettivamente patologie cerebrovascolari e eventi cardiaci acuti. Tuttavia, data l'elevata eterogeneità tra gli studi e l'impossibilità di distinguere tra l'effetto degli antidepressivi e la depressione stessa, il risultato di questa meta-analisi deve essere considerato con cautela. Pertanto sono urgentemente necessari studi di alta qualità che indaghino le complesse interazioni tra la depressione, i risultati del trattamento con antidepressivi e il rischio cardiovascolare.

Parole chiave: TCA, SSRI, Rischio Cardiovascolare

Conflitti d'interesse: GC ha ricevuto il sostegno alla ricerca da parte della Comunità europea (CE), dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e del Ministero italiano dell'Università e della Ricerca (MIUR). Ha preso parte a una serie di progetti che sono stati finanziati da aziende farmaceutiche (Novartis, GSK, Roche, Amgen e BMS). Ha anche ricevuto onorari da Roche.

Riferimenti bibliografici: Biffi A, Scotti L, Corrao G *Use of antidepressants and the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease: a meta-analysis of observational studies.* *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Apr;73(4):487-497.

Efficacia e tollerabilità delle terapie farmacologiche impiegate per il trattamento del disturbo di iperattività/deficit dell'attenzione (ADHD), inclusa guanfacina a rilascio modificato: un confronto tra diversi trattamenti

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Le attuali linee guida NICE per la terapia del disturbo di iperattività/deficit dell'attenzione (ADHD) raccomandano il trattamento farmacologico per pazienti con deficit gravi o moderati che hanno rifiutato o sono risultati non responsivi al trattamento non farmacologico. La monoterapia con stimolanti, come amfetamina e metilfenidato (MPH), costituisce il perno principale della terapia dell'ADHD nei bambini e negli adolescenti. Circa il 20-35% dei pazienti risultano refrattari o intolleranti a questi farmaci e in questi casi viene attuata una terapia addizionale per migliorare sintomi che non possono essere controllati diversamente.

Le linee guida europee in merito all'ADHD nei bambini e negli adolescenti includono la monoterapia con stimolanti come desamfetamina (d-AMPH), lisdexamfetamina dimesilata (LDX) e MPH, sia a rilascio immediato (IR) che a rilascio modificato (ER)/sistema a rilascio

osmotico per via orale (OROS). Per quei bambini o adolescenti refrattari agli stimolanti, le opzioni alternative includono farmaci non stimolanti come atomoxetina (ATX), clonidina a rilascio immediato (CIR) e guanfacina a rilascio immediato (GIR). Le linee guida NICE, inoltre, raccomandano ATX e MPH per la gestione dell'ADHD nei bambini e negli adolescenti. La guanfacina a rilascio modificato (GXR) è il farmaco non stimolante approvato sia in monoterapia che in terapia aggiuntiva in bambini e adolescenti in USA e Canada, e recentemente, nel settembre 2015, anche dall'Agenzia Europea dei Medicinali.

L'obiettivo di questa revisione è confrontare l'efficacia clinica e la sicurezza delle terapie farmacologiche impiegate nel trattamento dell'ADHD in bambini e adolescenti (6-17 anni).

La revisione ha incluso studi clinici randomizzati controllati, sia verso placebo sia verso controllo attivo, effettuati in almeno 25 pazienti per studio, che hanno arruolato bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni, e valutato gli esiti di sicurezza ed efficacia di trattamenti farmacologici per l'ADHD, di durata di non oltre 16 settimane, a base di desamfetamina, atomoxetina, clonidina-IR, guanfacina-IR, guanfacina-XR, lisdexamfetamina, metilfenidato (IR o ER o OROS), e pubblicati fino a Maggio 2016. Nessuna limitazione di tempo è stata applicata alle ricerche nelle banche dati dei farmaci.

L'analisi non ha incluso gli studi clinici in pazienti con comorbidità e studi nei quali i farmaci non stimolanti, guanfacina-XR e ATX, non erano oggetto di studio. Dagli studi selezionati sono state estratte le medie (con errori standard) per le variabili continue, i tassi per le variabili dicotomiche, le caratteristiche al basale e alla randomizzazione, comprese numerosità campionaria, età, sesso, etnia, punteggio al basale e totale della scala ADHD-RS-IV* per l'ADHD, e comorbidità.

Ai fini dell'analisi di efficacia sono stati valutati i punteggi totali delle seguenti scale: ADHD-RS-IV*, CGI-I*, CGI-S*, CPRSs* e SNAP-IV*. È stato considerato come esito di sicurezza la sospensione del trattamento per qualsiasi causa o per comparsa di eventi avversi.

Al fine di stabilire la qualità metodologica degli studi clinici inclusi nell'analisi sono stati valutati le seguenti caratteristiche: randomizzazione, mascheramento dei trattamenti per operatore sanitario, paziente e valutatore degli eventi, simile distribuzione dei fattori prognostici tra i gruppi a confronto, eventuali bias.

36 RCT, pubblicati tra il 1994 e il 2016, hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati compresi nell'analisi per almeno uno dei risultati. In totale, 20 articoli sono stati inclusi in una network metanalisi per valutare la variazione del punteggio totale di ADHD-RS-IV, 14 per la risposta a CGI-I, 31 per la sospensione del trattamento da tutte le cause e 32 per la sospensione a causa di eventi avversi. Dei 36 RCT, 6 studi prevedevano come trattamento GXR, 4 LDX, 21 ATX, 10 MPH-ER e 6 MPH-IR. Tra questi, 1 studio clinico prevedeva il trattamento con GXR e ATX, 1 con LDX e ATX, 1 con LDX e MPH-ER, 4 con ATX e MPH-ER, 1 con ATX e MPH-IR e 3 con MPH-ER e MPH-IR. Gli stessi 36 RCT sono stati utilizzati anche nella maggior parte delle analisi di sensibilità.

La durata degli studi variava da 3 a 16 settimane per il periodo in doppio cieco. La numerosità campionaria variava da 16 a 222 pazienti per braccio; il numero dei pazienti variava da un totale di 1987 che avevano interrotto il trattamento ATX a causa di eventi avversi ad un totale di 230 pazienti che avevano interrotto il trattamento con MPH-IR per qualsiasi causa.

Al basale, l'età media variava da 8,5 a 14,6 anni, la percentuale di femmine era compresa tra il 9,4 e il 36,1% e il punteggio totale medio per ADHD-RS-IV, disponibile in 22 studi, variava da 31,5 a 43,5. La dose media era compresa tra 2,87 e 4,30 mg/die per GXR, 44,40 e 51,52 mg/die per LDX, 17,46 e 47,09 mg/die per ATX, 18,0 e 39,03 mg/die per MPH-ER e 17,35 e 30,76 mg/die per MPH-IR.

Relativamente alla valutazione della qualità degli studi inclusi, 16 erano in cieco e i restanti 6 in aperto, e la metodologia più usata per la valutazione del punteggio dell'ADHD-RS-IV, simile tra i diversi trial, era rappresentata dalla versione modificata per i genitori. Il punteggio al basale delle ADHD-RS-IV non è stato riportato in uno studio sulla guanfacina, per cui soltanto le analisi di sensibilità sono state aggiustate per questo parametro. Altre caratteristiche della popolazione al basale, quali precedenti trattamenti o comorbidità, non sono state inserite nelle analisi per mancanza di dati ed incoerenza nelle definizioni.

Analisi del profilo di efficacia

In termini di valutazione della variazione del punteggio della scala ADHD-RS-IV, lisdexamfetamina ha mostrato una maggiore e significativa efficacia rispetto agli altri trattamenti nei bambini e negli adolescenti con ADHD. In particolare, la riduzione media del punteggio dell'ADHD-RS-IV rispetto al placebo è stata di 14,98 (Intervallo di Confidenza Bayeasiano, ICr 95%, 12,8-17,1) per lisdexamfetamina, 9,3 (ICr 95% 7,0-11,6) per metilfenidato-ER, 8,7 (ICr 95% 6,7-10,6) per guanfacina-XR, e 6,9 (ICr 95% 5,5-8,2) per atomoxetina. Confrontando gli ICr, lisdexamfetamina mostrava una probabilità di efficacia del 99,96% in più rispetto a tutte le altre terapie farmacologiche incluse nella network metanalisi. Tra gli agenti non-stimolanti, GXR è risultata più efficace di atomoxetina rispetto alla variazione del punteggio ADHD-RS-IV, con una probabilità del 93,9% in più, come emerso dal confronto degli intervalli di confidenza. Oltretutto, da un'analisi a posteriori di correlazione, il profilo di efficacia di guanfacina-XR era sovrapponibile a quello di metilfenidato-ER (il MPH-IR non è stato incluso nell'analisi per mancanza di evidenze).

Le analisi di sensibilità erano in linea con i risultati dell'analisi principale, confermando che lisdexamfetamina e guanfacina-XR sono i trattamenti più efficaci tra gli agenti stimolanti e non-stimolanti, rispettivamente.

Anche in termini di valutazione della scala CGI-I, il trattamento con lisdexamfetamina ha mostrato la migliore risposta clinica con una stima del rischio relativo (RR) di risposta al trattamento rispetto al placebo pari a 2,56 (ICr 95% 2,21-2,91), seguito dal trattamento con metilfenidato-ER (RR 2,13, ICr 95% 1,70-2,54), guanfacina-XR (RR 1,94, ICr 95% 1,59-2,29), atomoxetina (RR 1,77, 1,31-2,26) e metilfenidato-IR (RR 1,62, ICr 95% 1,05-2,17). La probabilità che lisdexamfetamina possa risultare il farmaco più efficace è del 96,21%. Tra gli agenti non-stimolanti, guanfacina-XR ha mostrato il 76,13% in più di probabilità di efficacia rispetto ad amoxetina, nonostante la sovrapponibilità degli intervalli di confidenza. Le analisi di sensibilità confermano la superiorità dei trattamenti a base di lisdexamfetamina e guanfacina-XR.

Analisi del profilo di sicurezza

In termini di interruzione del trattamento per qualsiasi motivo, metilfenidato-IR ha mostrato i rischi minori con una stima del RR pari a 0,44 (ICr 95% 0,25-0,69), seguito da metilfenidato-ER (RR 0,52, ICr 95% 0,38-0,69), lisdexamfetamina (RR 0,66, ICr 95% 0,46-0,91), guanfacina-XR (RR 0,87, ICr 95% 0,66-1,12) e atomoxetina (RR 0,88, ICr 95% 0,71-1,08). Metilfenidato-IR risultava essere il trattamento con minore probabilità di interruzione per una qualsiasi causa (77,23%). Tra gli agenti non-stimolanti, la probabilità che il trattamento con guanfacina-XR sia stato interrotto per una qualsiasi causa è stata del 49,02% rispetto ad atomoxetina. I risultati sono stati confermati dalle analisi di sensibilità.

In termini di interruzione del trattamento per comparsa di eventi avversi, i rischi per metilfenidato, sia in formulazione a rilascio immediato che in quelle a rilascio modificato, erano non significativi (RR 1,20, ICr 95% 0,32-3,06 e RR 1,38, ICr 95% 0,60-2,68, rispettivamente) mentre sono risultati più alti e significativi per atomoxetina (RR 2,39, ICr 95% 1,26-4,11), per lisdexamfetamina (RR 3,11, ICr 95% 1,20-6,76) e per guanfacina-XR (RR 4,49, ICr 95% 2,10-8,81), come confermato dalle analisi di sensibilità.

In conclusione, sulla base di evidenze sia dirette che indirette, il trattamento a base di lisdexamfetamina dimesilata presenta una maggiore efficacia rispetto a quelli con guanfacina a rilascio immediato, atomoxetina e metilfenidato nel ridurre i sintomi dell'ADHD in bambini e adolescenti, soprattutto in base alla valutazione della scala Clinical Global Impression-Improvement. Il metilfenidato, invece, presenta il profilo migliore in termini di interruzione del trattamento per qualsiasi motivo e per comparsa di eventi avversi. Tuttavia, non sono emerse differenze significative di sicurezza tra tutti i trattamenti, eccetto una poco più alta probabilità di sospensione per comparsa di eventi avversi a carico del trattamento con guanfacina.

Sono riportati diversi limiti a causa di dati contrastanti tra i vari studi. Alcuni esempi sono la mancata possibilità di aggiustare le analisi per potenziali fattori di confondimento residuali (precedenti trattamenti o comorbidità), e che la diversa durata dei trial (da 3 a 16 settimane) potrebbe avere degli effetti non noti sui diversi esiti, sia di efficacia sia di sicurezza. Inoltre, non è stato possibile confrontare separatamente i pazienti naive al trattamento con agenti stimolanti e quelli refrattari al trattamento a causa di dati limitati. Infine, l'interruzione del

trattamento per qualsiasi causa potrebbe risultare di difficile interpretazione come indicatore di sicurezza del farmaco, ma potrebbe essere più facilmente attribuibile al protocollo di studio.

Riferimento bibliografico

Alain Joseph et al. Comparative efficacy and safety of attention deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* DOI 10.1007/s00787-017-0962-6.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Shire Development, LLC., di cui alcuni autori sono dipendenti e da cui altri autori hanno ricevuto dei compensi per consulenze.

Note:

*ADHD-RS-IV è una scala di misurazione dei sintomi dove il punteggio totale varia da 0 a 54, dove un punteggio superiore indica una sintomatologia più grave.

*CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement, misura il miglioramento complessivo dell'ADHD, consentendo una formulazione di un giudizio globale in 3 aree, la gravità della malattia, il miglioramento globale e l'indice di efficacia terapeutica. La risposta CGI-I è stata definita come un punteggio CGI-I di 1 (molto migliorata) o 2 (migliorato).

*CGI-S: Clinical Impression-Severity Globale, misura la gravità di ADHD su una scala da 1 a 7.

*CPRSs: Conners' Parent Rating Scale, sono punteggi dati dai genitori su una scala di 4 punti. Il modulo breve comprende 27 parametri, mentre la forma lunga comprende 80 parametri.

*SNAP-IV: Swanson, Nolan, e Pelham Scale, è una scala di valutazione di 90 elementi, con ogni elemento valutato su una scala di 4 punti.

Considerazioni cliniche sulla terapia con nivolumab nel carcinoma renale avanzato

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Il nivolumab, un inibitore del checkpoint immunitario PD-1 (*Programmed Death 1*), è stato recentemente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e dalla Commissione Europea per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma renale avanzato (aRCC, *advanced Renal Cell Carcinoma*), precedentemente trattati con terapia antiangiogenica. La sua approvazione è stata successiva all'ottenimento dei risultati dello studio clinico di fase III CheckMate 025 (NCT01668784), che hanno mostrato un significativo effetto del farmaco sul prolungamento della sopravvivenza globale (OS) rispetto a pazienti trattati con everolimus. Differentemente dagli inibitori tirosin-chinasici, dagli inibitori del recettore VEGF e dagli inibitori m-TOR, tutti farmaci utilizzati nella terapia convenzionale del aRCC, il nivolumab blocca selettivamente l'interazione tra PD-1, espresso nelle cellule T attivate, e i ligandi PD-L1 e PD-L2, espressi nelle cellule immunitarie e nelle cellule tumorali. Nonostante gli inibitori tirosin-chinasici e gli inibitori m-TOR siano efficaci nella cura di aRCC, alcuni pazienti mostrano resistenza o la acquisiscono nel tempo, limitandone quindi i benefici clinici complessivi.

L'obiettivo di questo editoriale è quello di riportare considerazioni per la pratica clinica circa l'utilizzo del nivolumab in pazienti affetti da aRCC.

Gli autori hanno analizzato i risultati clinici che hanno valutato il profilo rischio/beneficio di nivolumab. Il nivolumab è stato il primo farmaco inibitore del checkpoint immunitario ad essere utilizzato come farmaco di seconda linea in pazienti con aRCC e a dimostrare un significativo prolungamento della OS, come mostrato dallo studio clinico CheckMate 025. La correlazione tra l'espressione tumorale di PD-L1 e la risposta al nivolumab è stata, altresì, dimostrata nel trattamento di altri tumori, come il melanoma avanzato e il carcinoma polmonare non a piccole cellule; pertanto, rimane ancora dubbio l'effettivo ruolo di PD-L1 come marker predittivo di efficacia dei farmaci inibitori del checkpoint immunitario. Nonostante gli incoraggianti risultati in termini di OS, il nivolumab non ha presentato vantaggi in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a everolimus. L'esatto meccanismo di questo paradosso non è del tutto chiaro, e una possibile spiegazione potrebbe derivare dalla definizione di "pseudoprogressione". In seguito a trattamento con nivolumab le cellule T riescono ad infiltrarsi nel microambiente tumorale in seguito ad un aumento delle dimensioni

della lesione e all'apparente progressione della malattia. Tuttavia, dopo questo iniziale accrescimento, la lesione comincia a ridursi, ma la risposta alla terapia potrebbe risultare più lenta in seguito all'attivazione ritardata del sistema immunitario. L'utilizzo dei criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), che forniscono una definizione di progressione di malattia molto restrittiva, potrebbe influenzare la PFS nell'ambito dei trattamenti di tipo immuno-oncologici. Ad esempio, utilizzando il criterio RECIST 1.1 la comparsa di una nuova lesione potrebbe essere associata a progressione di malattia, anche se in ultima analisi il paziente presenta benefici clinici in termini di riduzione del tumore. Il paradosso PFS vs OS è un fenomeno riscontrato in pazienti con diversi tipi di tumore e trattati con diverse immunoterapie (come per ipilimumab nella terapia del melanoma). Nonostante questa "pseudoprogressione" non si verifichi frequentemente, sarebbe comunque necessaria la definizione di progressione attraverso i criteri RECIST anche nel caso dei farmaci immuno-oncologici. Se i pazienti dimostrano benefici reali e se la terapia è clinicamente applicabile, si potrebbe pensare di proseguire l'immunoterapia oltre la prima progressione di malattia.

In termini di risposta alla terapia (ORR), lo studio CheckMate025 ha mostrato che il nivolumab era significativamente più efficace di everolimus (25% vs 5%, rispettivamente); la risposta risultava stabile nel tempo, con una mediana di durata pari a 12 mesi. Inoltre la risposta al nivolumab era diversa da quella relativa ai classici farmaci antiangiogenici: il meccanismo d'azione immuno-mediato può indurre il cosiddetto fenomeno del "tumor flare" che potrebbe comparire prima della risposta immunitaria da parte delle cellule e quindi potrebbe influenzare l'effetto di riduzione del tumore, e permettere il proseguimento della terapia con nivolumab anche dopo la progressione della malattia. Nello studio CheckMate 025, la terapia con nivolumab era indicata successivamente a progressione di malattia (definita dal RECIST 1.1) in pazienti valutati in termini di benefici clinici e di tollerabilità al farmaco. Complessivamente, il 38% dei pazienti era stato trattato con nivolumab per 4 o più settimane dopo la prima progressione; in 140 pazienti era stata valutata la lesione tumorale prima e dopo la progressione, e i risultati avevano dimostrato che il 14% di questi pazienti mostrava una riduzione tumorale del 30% dopo la prima progressione di malattia. Al momento non esistono linee guida o biomarcatori che permettano una distinzione tra progressione della malattia e "pseudoprogressione".

Al fine di chiarire il quadro clinico prima che venga definita la vera progressione di malattia e che, quindi, venga sospesa la terapia con nivolumab, gli autori sottolineano l'importanza della valutazione delle caratteristiche della malattia alla prima progressione, ossia la ridotta *performance status*, la scarsa crescita tumorale, la maggiore ORR, il minore tempo di risposta, la ridotta incidenza di lesione ossee e il miglioramento della qualità di vita.

Per quel che concerne il profilo di tollerabilità, dai risultati dello studio CheckMate 025 è emerso che nivolumab è stato meno frequentemente associato alla comparsa di eventi avversi rispetto a everolimus (79% vs 88%). Rispetto ad everolimus, il nivolumab è stato più frequentemente associato alla comparsa stanchezza, nausea e prurito. A tal proposito, l'inibizione del checkpoint immunitario è spesso associata ad uno spettro di eventi avversi, che includono endocrinopatie, diarrea/colite, epatiti, polmoniti, nefriti interstiziali e rash. Questi effetti sono transitori e occasionalmente di grado moderato o severo. La loro incidenza non è prevedibile e, pertanto, gli autori raccomandano una sorveglianza costante dei possibili sintomi relativi alla comparsa di tali eventi, attraverso analisi di laboratorio e a test di funzionalità renale, epatica e tiroidea. La gestione di questi eventuali sintomi prevede l'utilizzo di corticosteroidi immunosoppressori o l'interruzione del trattamento stesso. Infine, anche da un punto di vista economico, lo studio CheckMate 025 ha evidenziato la superiorità del rapporto costo:beneficio del nivolumab rispetto a everolimus; in particolare la spesa mensile per paziente negli USA era significativamente più bassa con il nivolumab (\$54,315) rispetto a everolimus (\$224,711).

Complessivamente, il buon profilo rischio/beneficio così come il favorevole rapporto costo:beneficio supportano il valore clinico del nivolumab.

Benché il 25% dei pazienti affetti da aRCC e trattati con nivolumab raggiunga un significativo ORR, alcuni di questi pazienti presenta una ulteriore riduzione del tumore; ciò suggerisce che la percentuale globale dei pazienti che possono beneficiare del trattamento sia maggiore. Inoltre, rassicuranti sono anche i dati relativi alla tollerabilità del farmaco.

È necessario, tuttavia, attendere i risultati di ulteriori studi clinici, tesi ad una selezione più mirata dei pazienti, ad una valutazione del nivolumab come farmaco di prima linea nonché alla definizione della durata ottimale del trattamento; i risultati di questi studi potrebbero potenzialmente condurre alla stesura di nuove linee guida sulla terapia del aRCC a base di nivolumab.

Riferimento bibliografico: Joseph RW, Chatta G, Vaishampayan U. Nivolumab treatment for advanced renal cell carcinoma: Considerations for clinical practice. *Urol Oncol.* 2017 Apr;35(4):142-148.

Conflitto di interesse: R. W. Joseph e G. Chatta hanno ricevuto fondi da Bristol-Myers Squibb. U. Vaishampayan ha ricevuto fondi da Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Genentech, Novartis, Pfizer, Exelixis, Astellas e Bayer.

Uno studio clinico sull'efficacia e la sicurezza del mannitolo in polvere per inalazione nei bambini con fibrosi cistica

A cura del Prof Domenico Motola

Nonostante negli ultimi 20 anni notevoli progressi abbiano portato a un miglioramento della terapia nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), la necessità di trattamenti sempre più efficienti per la cura della malattia polmonare rimane costante. Punto fondamentale da considerare nello sviluppo di nuove terapie è il miglioramento della clearance mucociliare con conseguente incremento della funzionalità polmonare e riduzione delle esacerbazioni respiratorie. Bambini e adolescenti rappresentano la metà dei pazienti affetti da FC; pertanto è necessario che le terapie proposte per attenuare la progressione del danno respiratorio siano disponibili per pazienti di qualsiasi fascia d'età. Il mannitolo, uno zucchero naturale, somministrato come polvere per inalazione crea un cambiamento nel gradiente osmotico permettendo il movimento dei fluidi all'interno delle vie respiratorie e incrementando la clearance mucociliare. Due studi di fase III hanno mostrato benefici clinici rilevanti associati alla somministrazione di mannitolo per inalazione il cui uso è stato approvato solo per gli adulti affetti da FC in Europa e nei pazienti di età superiore a 6 anni in Australia. Si ipotizza, tuttavia, che l'efficacia del trattamento sia stata sottostimata in relazione all'uso di una bassa dose di mannitolo per inalazione nel gruppo di controllo.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del mannitolo in polvere per inalazione nei bambini e negli adolescenti affetti da FC confrontando una dose standard di mannitolo (400 mg due volte al giorno) con placebo (mannitolo non respirabile).

Disegno dello studio

Per valutare l'efficacia del mannitolo come polvere per inalazione è stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, crossover in pazienti affetti da FC di età compresa tra 6-17 anni. Sono stati coinvolti 39 centri di 8 diversi paesi (Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Svizzera, Olanda e Regno Unito). Attraverso un test di tolleranza al mannitolo (MTT) sono stati individuati ed esclusi dall'analisi i soggetti che manifestavano iperreattività bronchiale a una dose test di mannitolo per inalazione. I criteri di inclusione comprendevano: età ≥ 6 - < 18 anni, diagnosi accertata di FC, valore percentuale predetto di FEV₁ (ppFEV₁) compreso tra 30%-90%. L'uso concomitante di desossiribonucleasi umana ricombinante (rhDNase) e il mantenimento con antibiotici era consentito solo nel caso in cui il trattamento era stato assegnato almeno 3 mesi precedenti lo screening. Anche il proseguimento di altre terapie standard per la FC è stato concesso eccetto l'uso di spray ipertonici salini. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto di 1:1 e stratificati in base all'età (6-11 o 12-17 anni) e all'uso di rhDNase (uso/non uso). Sono stati definiti due schemi di trattamento: l'assunzione di 400mg di mannitolo due volte al giorno per 8 settimane seguito da 8 settimane di *wash-out* e successiva assunzione di placebo due volte al giorno per 8 settimane; oppure somministrazione di placebo due volte al giorno per 8 settimane e a seguire 8 settimane di *wash-out* e somministrazione di 400mg di mannitolo due volte al giorno per

altre 8 settimane. I pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento sono stati inclusi nel *full analysis set* (FAS).

End-point

L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione assoluta nella ppFEV₁ dal basale fino all'ottava settimana per ogni periodo di trattamento nel gruppo in terapia con mannitolo vs gruppo placebo. Come endpoint secondario è stata considerata la variazione assoluta e relativa dal basale del valore percentuale predetto di FVC (ppFVC) e del valore percentuale predetto di FEF₂₅₋₇₅ (ppFEF₂₅₋₇₅). Inoltre come endpoint secondario è stata valutata anche la quantità di espettorato indotta dal trattamento sia nel gruppo sottoposto a inalazione di mannitolo che nel gruppo placebo.

Risultati

Lo studio, condotto da Giugno 2013 a Ottobre 2015, ha visto una randomizzazione iniziale di 95 pazienti con 48 soggetti allocati nel gruppo mannitolo → placebo e 47 soggetti nel gruppo placebo → mannitolo. Di questi, 92 hanno ricevuto almeno una dose di trattamento e pertanto sono stati inclusi nel FAS. I pazienti presentavano un'età media di 12 anni e una media basale di ppFEV₁ del 72,2% insieme a un quadro moderatamente severo di FC accompagnato da patologia polmonare. I soggetti erano per la maggior parte utilizzatori regolari di rhDNase (68%) e in mantenimento con antibiotici (71%). Nel periodo di trattamento con mannitolo è stato riscontrato un valore di ppFEV₁ di 3,42% (p=0,004) più alto rispetto al placebo o una differenza relativa di 4,97% (p=0,005). Sono stati associati benefici terapeutici statisticamente significativi anche ai valori di ppFEF₂₅₋₇₅ rilevati [incremento di ppFEF₂₅₋₇₅ del 5,75% (p=0,0047) e variazione relativa del ppFEF₂₅₋₇₅ pari a 10,52% (p=0,0128)]. Successivamente alla somministrazione di mannitolo, la produzione di espettorato nei pazienti è risultata significativamente superiore rispetto a quella riscontrata nel gruppo placebo [gruppo mannitolo 2,63g; gruppo placebo 1,30g (p=0,0124)]. Anche l'analisi dei diversi sottogruppi (età, uso di rhDNase, severità della malattia) ha mostrato risultati favorevoli all'uso del mannitolo. Il numero di soggetti che hanno riportato almeno un evento avverso durante il periodo di studio è risultato simile per entrambe le popolazioni (114 per il gruppo mannitolo, 117 per il gruppo placebo). Tosse ed esacerbazione polmonare sono le reazioni avverse maggiormente riscontrate.

Discussione

Uno dei fattori predittivi di sopravvivenza per la FC è la FEV₁ il cui declino è correlato a un aumento di ospedalizzazione e morte nei pazienti con un quadro di malattia polmonare cronica ostruttiva. Nella presente analisi è stato riscontrato un aumento significativo e clinicamente rilevante della variazione di ppFEV₁ nel gruppo mannitolo. Anche i valori riferiti agli endpoint secondari (altre misure di funzionalità respiratoria e peso dell'espettorato indotto dal trattamento) e all'analisi dei sottogruppi (uso di rhDNasi, età, severità della malattia) supportano l'efficacia del mannitolo. Inoltre, l'aumento nella produzione di espettorato nel gruppo mannitolo avvalorava l'ipotesi di incremento della clearance mucociliare in seguito alla somministrazione di mannitolo per inalazione. Questi dati appaiono clinicamente rilevanti in considerazione del progressivo danno strutturale delle vie respiratorie che si osserva sin dalle prime fasi di malattia.

In conclusione, lo studio conferma che il mannitolo in polvere per inalazione, in aggiunta alle terapie standard, apporta significativi e rapidi benefici della funzionalità polmonare e nella produzione di espettorato nei bambini e negli adolescenti affetti da FC indipendentemente dall'uso di rhDNase, età e severità della malattia.

Parole chiave

Fibrosi cistica, mannitolo, studio randomizzato, pediatrico.

Conflitti d'interesse

Alcuni autori e le istituzioni di cui fanno parte hanno ricevuto finanziamenti da Pharmaxis Ltd per lo sviluppo dello studio clinico. Gli autori hanno ricevuto contributi per gli spostamenti necessari per la partecipazione agli incontri. Nessun autore ha ricevuto finanziamenti personali.

per partecipare allo studio. B Charlton è il direttore medico della Pharmaxis Ltd e ne detiene azioni insieme a J Leadbetter.

Boeck KD, Haarman E, Hull J, Lands LC, Moeller A, Munck A, Riethmüller J, Tiddens H, Volpi S, Leadbetter J, Charlton B, Malfroot A. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: a randomized efficacy and safety trial. *J Cyst Fibros* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.003>.

Efficacia e sicurezza di due dosaggi di canrenone come terapia addizionale in pazienti ipertesi trattati con ace-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II e idroclorotiazide al dosaggio massimale: risultati dello studio ESCAPE-IT

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

In pazienti trattati con ACE-inibitori (ACE-i) per grave insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, il blocco dell'aldosterone è stato correlato ad una riduzione della mortalità per insufficienza cardiaca progressiva, morte improvvisa per cause cardiache, così come riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca. Due sono le generazioni di antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi ad oggi disponibili: la prima include spironolattone e canrenone, la seconda eplerenone, che è meno potente ma più selettivo e con un'emivita più breve. In particolare, in Italia il canrenone è autorizzato per il trattamento dell'iperaldosteronismo primario o secondario e per il trattamento dell'ipertensione in pazienti non adeguatamente controllati dall'attuale terapia. Tuttavia, sebbene siano disponibili dati relativi all'uso degli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, risultano carenti quelli riferiti a studi clinici multicentrici condotti per valutare il trattamento con canrenone in pazienti con ipertensione essenziale.

Lo studio ESCAPE-IT (Efficacy and Safety of Canrenone as Add-on in Patients with Essential Hypertension-Italy) si è posto, pertanto, l'obiettivo di valutare l'efficacia in termini di riduzione della pressione arteriosa, la sicurezza e la tollerabilità di due differenti dosaggi di canrenone, come terapia addizionale in pazienti già trattati con ACE-i o antagonisti dell'angiotensina II (ARB) e idroclorotiazide al dosaggio massimo (25 mg/d).

Per tale studio multicentrico, di fase IV, randomizzato, controllato, aperto e a gruppi paralleli sono stati arruolati, dal 7 aprile 2011 al 10 aprile 2015 in diversi ospedali italiani, pazienti caucasici affetti da ipertensione essenziale non adeguatamente controllata (vale a dire con valori di pressione sistolica ≥ 140 mmHg e/o pressione diastolica ≥ 90 mmHg) dalla terapia combinata ACE-i o ARB/idroclorotiazide al dosaggio massimale (25 mg/d). Condizioni patologiche di ipertensione severa (pressione arteriosa $\geq 180/110$ mmHg), storia di pregressa epatite attiva o cirrosi, insufficienza renale (livello di creatinina sierica $>1,5$ mg/dL o tasso di filtrazione glomerulare <45 mL/min/1.73m²), iperpotassemia, diabete, malattia cardiovascolare (CVD), insufficienza cardiaca congestizia o storia di infarto miocardico o ictus cerebrovascolare nei 12 mesi precedenti all'arruolamento, sono state considerate criteri di esclusione per la partecipazione a tale studio. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti in trattamento con diuretici diversi da idroclorotiazide o in terapia con antipertensivi diversi da ACE-i o ARB, così come le donne in gravidanza o in allattamento e quelle non in terapia anticoncezionale.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati ad assumere per 3 mesi canrenone al dosaggio di 50 mg o di 100 mg una volta al giorno, in combinazione alla loro terapia abituale. Per ottenere un adeguato bilanciamento, il farmaco è stato randomizzato in modo stratificato, ovvero, suddividendo i pazienti in blocchi da quattro soggetti, dei quali due sono stati randomizzati per 50 mg di canrenone e due per 100 mg. Ogni centro d'investigazione ha arruolato i soggetti in sequenza, completando la randomizzazione di un singolo blocco prima di passare al successivo. L'aderenza al trattamento è stata valutata in base al numero di pillole restituite al momento delle visite periodiche. Al basale, tutti i pazienti sono stati pesati ed hanno ricevuto la terapia sufficiente ad un trattamento di almeno 100 giorni. Prima di iniziare lo studio, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno screening iniziale, caratterizzato da anamnesi del paziente, esame

fisico, valutazione dei segni vitali ed elettrocardiogramma. Inoltre, sono stati valutati al basale e dopo 3 mesi di trattamento i seguenti parametri: altezza, peso corporeo, pressione sanguigna sistolica (PSS), pressione sanguigna diastolica (PSD), pressione del polso (PP), frequenza cardiaca (FC), glucosio plasmatico a digiuno (FPG), insulina plasmatica a digiuno (FPI), indice di HOMA, colesterolo totale (CT), HDL-colesterolo (HDL-C), trigliceridi (Tg), LDL-colesterolo (LDL-C), sodio, potassio, calcio, magnesio, urea plasmatica, creatinina, tasso di filtrazione glomerulare stimata, acido urico, aldosterone, peptide natriuretico di tipo B (BNP) e galectina-3 (GAL-3). Tutti i parametri plasmatici sono stati determinati dopo un periodo di digiuno notturno di 12 ore. L'effetto della terapia addizionale di canrenone è stato considerato statisticamente significativo per differenze ≥ 8 mmHg tra le medie della PSD del valore misurato al basale e quello misurato dopo i 3 mesi di terapia. Un campione di 32 soggetti randomizzati in rapporto 1:1, con una deviazione standard di 8 mmHg, avrebbe consentito una potenza del 95% di rilevare una differenza significativa con un errore di tipo I (α) uguale a 0,05 nel test a due code. Dato che l'obiettivo era anche valutare la differenza tra le due dosi di canrenone, la dimensione del campione calcolata non sarebbe stata sufficiente. Pertanto, considerando che una differenza di 3 mmHg tra le variazioni (3 mesi/basale) osservata fra i due trattamenti era clinicamente significativa e supponendo una deviazione standard di 8 mmHg, un campione di 148 soggetti randomizzati in rapporto 1:1 permetteva una potenza del 95% al fine di rilevare una differenza significativa con un errore di tipo I (α) uguale a 0,05 nel test a due code. Prevedendo un'incidenza di sospensione dal trattamento (*drop-out*) del 20% circa, la dimensione del campione sarebbe dovuta essere almeno 178 soggetti, così da avere 148 soggetti valutabili. Pertanto il campione è stato arrotondato fino a 180 pazienti. Le variabili descrittive continue sono state riportate come media, deviazione standard, minimo e massimo, mentre le variabili descrittive categoriche sono state segnalate come tassi assoluti e percentuali. L'analisi delle variabili di efficacia e sicurezza per entrambi i dosaggi di canrenone (50 e 100 mg) è stata effettuata utilizzando il test *t di Student* per dati appaiati, confrontando i valori misurati durante la visita finale con quelli della prima visita. Inoltre, in caso di dati categorici è stato utilizzato il *Wilcoxon signed rank test*. La valutazione delle differenze in termini di efficacia e sicurezza tra le due dosi di canrenone è stata effettuata utilizzando il test di analisi unidirezionale della varianza (ANOVA), confrontando le riduzioni dei parametri (Δ) tra le visite al basale e finale, prodotte dai diversi schemi posologici. In caso di dati categorici è stato utilizzato il test esatto di Fisher. L'analisi statistica dei dati è stata eseguita utilizzando il software *Statistical Package for Social Sciences* versione 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Infine, per tutte le analisi statistiche, valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Dall'analisi dei risultati è emerso che sono stati arruolati nello studio 175 pazienti. L'età media del campione, costituito prevalentemente da pazienti di sesso maschile e con una storia di ipertensione di circa 6 anni, era di circa 57 anni. L'ACE-i e l'ARB maggiormente utilizzati sono stati rispettivamente il ramipril e il losartan; tuttavia, molti più pazienti erano in trattamento con ARBs rispetto agli ACE-i. Inoltre, i principali farmaci concomitanti assunti dai pazienti arruolati in tale studio erano le statine. Dei 175 pazienti arruolati, 88 sono stati randomizzati al trattamento con canrenone al dosaggio di 50 mg e 87 a canrenone 100 mg; tuttavia solo 159 pazienti hanno completato lo studio.

I risultati di tale studio hanno confermato l'effetto benefico del canrenone sul controllo della pressione arteriosa, simile a quello riportato dallo spironolattone. Sono, infatti, state registrate con entrambi i dosaggi diminuzioni della PSS e della PSD rispetto al basale ($p < 0,001$ vs basale), sebbene, come prevedibile, la dose maggiore di 100 mg è risultata più efficace nella riduzione della pressione sanguigna rispetto a quella minore. In particolare, circa il 70% dei pazienti trattati con canrenone 50 mg e l'83% dei pazienti trattati con canrenone 100 mg ha raggiunto una riduzione della PSD ≥ 8 mmHg. Invece, relativamente alla riduzione dei valori di PP rispetto al basale, entrambi i dosaggi sono risultati ugualmente efficaci ($p < 0,001$ per entrambi). Rispetto al quadro elettrolitico, non sono emerse variazioni per i livelli di sodio, calcio, magnesio, ma i livelli di potassio sono risultati aumentati rispetto al basale con entrambi i dosaggi di canrenone ($p < 0,01$ vs basale per entrambi). Tuttavia, tale aumento dei livelli di potassio, seppur statisticamente significativo, non è risultato clinicamente rilevante. Inoltre, in contrasto a quanto riportato in letteratura, da questo studio è emerso un effetto neutrale del canrenone su parametri metabolici, indice HOMA, profilo glicemico e lipidico. Infatti, durante il trattamento non sono state registrate eventuali differenze per quanto

riguarda FPG, FPI o indice di HOMA, sia rispetto al basale che tra i due gruppi. Anche il profilo lipidico (CT, HDL-C e LDL-C) non ha subito variazioni, ad eccezione dei Tg che sono aumentati rispetto al basale con canrenone 50 mg ($p < 0,01$), ma non con canrenone 100 mg, sebbene, nel confronto tra i gruppi, non sono state registrate differenze. Tuttavia, tale aumento nei livelli di Tg non è stato valutato clinicamente significativo. I parametri di funzionalità renale hanno, invece, subito alterazioni durante il trattamento. I livelli di urea plasmatica sono aumentati con entrambi i dosaggi di canrenone ($p < 0,01$ rispetto al basale per entrambi), senza differenze tra i due dosaggi. Anche i livelli della creatinina sono leggermente aumentati con canrenone 100 mg ($p < 0,01$ vs basale), anche se in entrambi i gruppi non è stata osservata nessuna variazione di eGFR. I livelli di acido urico non sono cambiati durante lo studio. Inoltre, nel braccio trattato con 50 mg di canrenone è emerso un aumento dei livelli dell'aldosterone rispetto al basale ($p < 0,01$ vs basale), sebbene tale variazione non sia stata registrata anche con il dosaggio più alto. Infine, non è stato registrato nessun cambiamento per BNP o galectina-3. Quest'ultima è una lectina pleiotropica con un ruolo importante nei processi di proliferazione cellulare, adesione, differenziazione, angiogenesi e apoptosi. Galectina-3 attiva molti fattori profibrotici, promuove la proliferazione e la trasformazione dei fibroblasti e media la produzione di collagene. L'effetto neutrale del canrenone sui livelli di galectina-3 emerso suggerisce che la fibrosi non è aumentata, sebbene non è stato eseguito un esame ecocardiografico di conferma. Sono state, inoltre, messe in evidenza delle correlazioni tra alcuni parametri. In particolare, è emersa una significativa correlazione inversa fra i livelli di potassio e di eGFR per entrambi i dosaggi di canrenone (mg 50, $r = -0,28$; $P < 0,05$; mg 100, $r = -0,332$; $P < 0,01$), una correlazione diretta significativa fra PSS ed eGFR con canrenone mg 100 ($r = 0,334$; $P < 0,01$), ma non con il dosaggio più basso ($r = 0,108$; $P = 0,402$); infine, una correlazione significativa fra il PSD ed eGFR, con entrambi i dosaggi di canrenone (mg 50, $r = 0,362$; $p < 0,01$; mg 100, $r = 0,370$; $p < 0,01$).

Dai risultati di tale studio è emerso che, sebbene entrambi i dosaggi di canrenone riducono la pressione arteriosa, il dosaggio maggiore (100 mg) è risultato più efficace rispetto alla dose più bassa (50 mg), riportando solo un leggero aumento nei livelli di potassio e di creatinina, non risultati però clinicamente rilevanti. Nessuno dei due trattamenti è stato, inoltre, correlato ad aumento di eventi avversi. Pertanto, il canrenone dovrebbe essere suggerito come terapia addizionale in pazienti ipertesi già in trattamento con ACE-i o ARB e diuretico al dosaggio massimo.

Il limite principale di tale studio è stato la mancanza di un gruppo placebo, ma questo è dovuto al fatto che scopo dello studio non era verificare l'efficacia del canrenone sulla riduzione della pressione sanguigna, ma verificare se una dose maggiore di canrenone desse una maggior diminuzione nella pressione sanguigna rispetto a una dose inferiore, senza un incremento degli eventi avversi. Inoltre, un'altra limitazione è il breve periodo di osservazione; probabilmente ad esso sono ascrivibili le discrepanze emerse con altri studi presenti in letteratura. Tuttavia, è attualmente in corso un follow-up di tale studio. Inoltre, questo è stato il primo studio che evidenzia l'effetto del canrenone sulla pressione arteriosa e parametri metabolici in pazienti ipertesi già in terapia con ACE-i o ARB e diuretico al massimo dosaggio.

Parole chiave: ipertensione essenziale, canrenone, antagonisti dell'angiotensina II, ACE-inibitori, idroclorotiazide, studio clinico randomizzato e controllato.

Conflitto di interesse: Due autori hanno dichiarato di essere impiegati presso la THERABEL GiEnne Pharma, Milano, Italia. Gli altri autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Riferimento bibliografico:

Derosa G, Maffioli P, D'Avino M, Sala C, Mugellini A, Vulpis V, Felis S, Guasti L, Sarzani R, Bestetti A, Vanasia M, Gaudio G; ESCAPE-IT Trial Investigators group. Efficacy and safety of two dosages of canrenone as add-on therapy in hypertensive patients taking ace-inhibitors or angiotensin II receptor blockers and hydrochlorothiazide at maximum dosage in a randomized clinical trial: The ESCAPE-IT trial. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(1):47-54.

- Dispositivi Medici in Evidenza -**Un'alternativa costo-efficace alla terapia a pressione negativa per la cura delle ferite***A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

La gestione terapeutica delle ferite assorbe circa il 4% della spesa sanitaria totale e per il 2021 richiederà un significativo impegno economico stimato raggiungere i 18.5 miliardi di dollari a livello mondiale. Una nuova strategia al trattamento delle ferite chirurgiche è l'applicazione della pressione topica negativa (TNP). Tale approccio è stato proposto negli anni '80 da diversi autori russi che grazie all'impiego di una pompa di aspirazione erano in grado di eliminare i fattori infiammatori associati all'eccesso di essudato nella ferita e accelerarne la guarigione. Da allora sono state registrate diverse varianti della TNP. Negli anni '90 la Kinetic Concepts Inc. (KCI, San Antonio, TX, USA) ha sviluppato e registrato un sistema commerciale denominato *vacuum assisted closure* (VAC), che consiste in una medicazione in schiuma di poliuretano che consente da una lato una distribuzione uniforme della pressione su tutta la superficie della ferita e dall'altro lo stiramento delle cellule, la contrazione della ferita e la rimozione dell'essudato. Più recentemente la concorrenza ha sviluppato varianti di TNP che non prevedono l'uso di schiume. La TNP con sistema VAC viene tuttora considerata particolarmente dispendiosa a causa dei costi elevati se paragonata ad altre medicazioni. Negli ultimi anni diversi studi hanno proposto la Gauze-SUCTION (GUSC) come approccio alternativo alla VAC, di efficacia paragonabile, se non superiore, ma molto meno costoso. La terapia GUSC è stata sviluppata presso la *University of Chicago Medical Center* (UCMC, IL, USA) e consiste nell'utilizzo di una garza (Kerlix 4.5 inch roll, Covidien), imbevuta di soluzione fisiologica salina 0.9%, alla quale è centralmente inserito un catetere di gomma rossa (Bard Medical, Covington). Alla medicazione è poi applicato un bendaggio occlusivo (Ioban 2 Antimicrobial Incise Drape, 3M), mantenuto a una pressione continua di 75-80 mm Hg (*Dorafshar AH et al. Wounds. 2013;25(5):121-30*).

Scopo del presente studio è stato i) valutare il costo di una terapia per la cura delle ferite con VAC rispetto a GUSC in un periodo di quindici anni d'impiego presso l'UCMC e ii) determinare le caratteristiche dei pazienti e le relative ferite trattate con TNP.

I ricercatori dell'UCMC hanno determinato il costo medio giornaliero e annuale della terapia VAC rispetto a quella GUSC, eseguite su tutti pazienti trattati con PNT fra l'1 luglio 1999 ed il 30 giugno 2014. La terapia GUSC è stata iniziata per la prima volta l'1 luglio 2006 mentre la terapia VAC è stata completamente abbandonata dal 30 giugno 2011. La spesa della terapia VAC è stata analizzata in base ai seguenti costi: affitto giornaliero della pompa a vuoto, cestello monouso di raccolta dei fluidi biologici aspirati, materiale monouso (spugna, garze e bendaggi di tre grandezze diverse secondo l'estensione della ferita). La spesa della terapia GUSC è stata esaminata in base ai seguenti costi: cestello monouso di aspirazione dei fluidi biologici aspirati, garze Kerlix, catetere di gomma rossa, bendaggio occlusivo Ioban. Il costo medio di ogni componente è stato ricavato dai rendiconti annuali di spesa della struttura ospedaliera. Il costo del tempo di applicazione, controllo e sostituzione del bendaggio è stato determinato in minuti di salario medio guadagnato da un fisioterapista negli anni fra il 1999 ed il 2014. I pazienti valutati in questo studio sono stati 45 soggetti nel gruppo GUSC e 42 individui nel gruppo VAC.

La TNP è stata eseguita su 4.027 pazienti (2.058 maschi, 1.616 femmine e 353 bambini di età < 18 anni) di età media pari a 51,66 anni (intervallo min-max, 4 mesi-93 anni) per un totale di 35.871 giorni nel periodo fra luglio 1999 e giugno 2014. L'età media dei pazienti è risultata essere pari a 49,98 anni per il gruppo VAC e 53,37 per il gruppo GSUC.

La terapia VAC è stata impiegata in 2.132 pazienti per un totale di 20.363 giorni di cura della ferita, pari a circa 9,55 giorni/paziente (intervallo min-max, 2-40 giorni) mentre il trattamento GSUC è stato utilizzato in 1.895 soggetti per un totale di 15.508 giorni di cura della ferita, pari a circa 8,18 giorni/paziente (intervallo min-max, 2-39 giorni). Il costo medio teorico del materiale calcolato dalla somma dei costi dei singoli materiali è stato stimato essere pari a 94,01 dollari/die per il gruppo VAC e 3,61 dollari/die per il gruppo GSUC.

Il rendiconto consuntivo istituzionale per la terapia VAC ha evidenziato una spesa pari a circa 2,2 milioni di dollari nel periodo 1999-2011, con un costo giornaliero pari a 111,18 dollari, calcolato in un intervallo di sei anni (2001-2007). Tale costo giornaliero effettivo è risultato essere pari al 118,26% di quello teorico. Il materiale impiegato per l'esecuzione del trattamento GSUC è normalmente disponibile in ospedale anche per altre finalità terapeutiche e pertanto non è stato possibile determinare in maniera precisa il costo d'impiego di tale materiale solo per la GSUC. Grazie all'applicazione del rapporto fra costo teorico e quello reale ottenuto con la terapia VAC, assumendo lo stesso tasso di spreco/efficienza, gli autori hanno estrapolato un costo medio giornaliero di 4,26 dollari e un costo totale di 66.000 dollari nel periodo fra il 2006 ed il 2014. Tenendo conto che la terapia GSUC è stata utilizzata primariamente negli anni 2008-2014, è stato calcolato un costo annuale medio pari a 10.788,45 dollari per circa 2.532,5 giorni di trattamento. Il tempo impiegato per l'applicazione e sostituzione del bendaggio è risultato essere pari a 31 minuti con un costo lavoro di 20,11 dollari nel gruppo VAC e di 19 minuti con un costo lavoro di 12,32 dollari nel gruppo GSUC. La combinazione di questi dati ha evidenziato un costo totale per VAC pari 119.224 dollari/1000 giorni di terapia ed un costo totale per GSUC di 9.188 dollari/1000 giorni di terapia.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che l'impiego della terapia GSUC come TPN determina un chiaro e significativo risparmio della spesa sanitaria, stimato raggiungere valori pari a 110.000 dollari/1.000 giorni di terapia. Inoltre, la terapia GSUC, oltre ad essere di efficacia paragonabile se non superiore, possiede l'ulteriore vantaggio di essere facilmente applicabile dal momento che impiega materiale universalmente disponibile in ambito sanitario.

Parole chiave: ferita, terapia a pressione negativa, analisi costo-efficacia

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Kim JJ, et al. Cost-effective alternative for negative-pressure wound therapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(2):e1211. doi: 10.1097/GOX.0000000000001211.

Discutibile accuratezza della misurazione domiciliare della pressione nella popolazione obesa – validazione dei Microlife WatchBP O3® e Omron RS6® sulla base dello European Society of Hypertension-International Protocol

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Omron RS6® (HEM-6221-E) è un dispositivo automatico per l'auto-misurazione della pressione a livello del polso, che utilizza il metodo oscillometrico. L'infrazione è automatica ed avviene grazie ad una pompa. La deflazione è rapida ed automatica. Richiede per il suo funzionamento 2 batterie AAA da 1,5 V. Pesa 85 g senza batterie. Le dimensioni sono 87x64x14 mm (lunghezza x altezza x profondità) senza bracciale. La circonferenza della cuffia è adatta per una circonferenza del polso di 13,5-21,5 cm. Il dispositivo è dotato di un display digitale a cristalli liquidi che mostra la misurazione della pressione (da 0 a 299 mmHg) e le pulsazioni (da 40 a 180 battiti/min).

Microlife WatchBP O3® (BP 3MZ1-1) è un dispositivo automatico per la misurazione della pressione al braccio effettuata a lavoro, casa ed in ambulatorio, che utilizza il metodo oscillometrico. L'infrazione e la deflazione sono automatiche; richiede 4 batterie AA da 1,5 V. Pesa 385 g, batterie incluse. Le dimensioni sono 150 x 100 x 50 mm (lunghezza x altezza x profondità). Il dispositivo è dotato di un display a cristalli liquidi che riporta sia la misurazione della pressione (da 0 a 299 mmHg) che le pulsazioni (da 40 a 200 battiti/min). Sono incluse al dispositivo cuffie di diverse dimensioni, di nylon e poliestere, che quindi sono applicabili a range di circonferenze diversi, tra cui quella large per circonferenze di 32-42 cm.

Negli anni 2010-2013 questi due dispositivi per la misurazione della pressione sono stati validati per l'uso nella popolazione generale in accordo allo *European Society of*

Hypertension- International Protocol (ESH-IP). Tuttavia, nessuno di questi è stato validato nella popolazione obesa.

Scopo dello studio, multicentrico, è stato valutare l'accuratezza dei due dispositivi, quello da braccio Microlife WatchBP O3® e quello da polso Omron RS6® in soggetti obesi seguendo le indicazioni ESH-IP 2010.

Lo studio, ha incluso 33 partecipanti sia ambulatoriali che ospedalizzati presso gli ospedali affiliati alla *Lebanese University (Mount-Lebanon, Lebanese Hospital Geitaoui, Rafik Hariri University Hospital, Governmental Hospital di Baabda, Rasoul el-Aazam Hospital e Bahman Hospital)*. I criteri di inclusione sono stati età ≥ 25 anni (età media 48 ± 12 anni), genere (almeno 10 uomini e 10 donne; sono stati arruolati 18 uomini e 16 donne), valori pressori al basale (*range* di pressione sistolica: 90–129 n=11, 130–160 n=11 e 161–180 mmHg n=12 di cui 2 con valori < 180 mmHg; *range* di pressione diastolica: 40–79 n=11, 80–100 n=12 e 101–130 mmHg n=11), BMI ≥ 30 kg/m². I pazienti inclusi avevano una circonferenza del braccio compresa tra 32 e 41 cm e del polso compresa tra 16 e 20 cm, nessuno presentava fibrillazione atriale o aritmia.

Lo strumento *gold standard* per la misurazione della pressione è stato uno sfigmomanometro a mercurio con uno stetoscopio. La misurazione di confronto è stata effettuata con due sfigmomanometri a mercurio connessi in parallelo così da permettere la valutazione da parte di due osservatori. L'adeguata misura della cuffia è stata selezionata per ogni soggetto. La differenza tra i due osservatori per la sistolica e la diastolica non doveva essere più alta di 4 mmHg per entrambe le misure, quella sistolica e quella diastolica. In caso contrario la misurazione è stata replicata. La misurazione con il dispositivo Microlife WatchBP O3® è stata effettuata con la stessa cuffia (quella fornita dal fabbricante del nuovo dispositivo, circonferenza di 32-42 cm) e sullo stesso braccio di quella con sfigmomanometro a mercurio ed a livello del cuore, mentre quella con il dispositivo Omron RS6® è stata effettuata a livello del polso, secondo le istruzioni del fabbricante, in seguito a relax per 5-10 min del paziente. Lasciato sedere con le gambe non incrociate e la schiena appoggiata. Per ogni dispositivo sono state effettuate 9 misurazioni consecutive per ogni paziente: 5 con sfigmomanometro a mercurio, 4 con i dispositivi in studio (2 volte per ognuno).

Le differenze tra i dispositivi testati e quello di controllo sono state classificate in 3 categorie: ≤ 5 , ≤ 10 o ≤ 15 mmHg.

I due dispositivi, il Microlife WatchBP O3® e l'Omron RS6®, non hanno soddisfatto i criteri del ESH-IP 2010. La differenza media tra le letture con i due dispositivi e quello a mercurio di riferimento è stata di $0,3 \pm 7,8$ mmHg per la sistolica e di $-1,9 \pm 6,4$ mmHg per la diastolica per il Microlife WatchBP O3® ed è stata di $2,7 \pm 9,9$ mmHg per la sistolica e $3,5 \pm 11,1$ mmHg per la diastolica per l'Omron RS6®. I dispositivi hanno quindi dimostrato di differire dal dispositivo standard per valori superiori a 5, 10 e 15 mmHg.

Gli autori sottolineano che nono stante gli sforzi da parte dei fabbricanti di migliorare la qualità dei dispositivi per la misurazione della pressione, sia le caratteristiche della cuffia che del bracciale dei dispositivi rimangono un punti debole nella popolazione obesa. In questa popolazione l'uso di una cuffia con appropriata misura è sostanziale, calcolando come un errore di cuffia possa essere un'importante fonte di errore. Gli autori evidenziano a riguardo che la misurazione in alcuni dei soggetti inclusi ha presentato difficoltà dovute alla scarsa vestibilità della cuffia a livello dell'arteria brachiale, con conseguente possibile perdita di accuratezza della misurazione. La misurazione effettuata al polso appare più attraente nella popolazione obesa a causa delle dimensioni del braccio. I soggetti obesi generalmente sperimentano un maggiore comfort inseguito alla applicazione al polso, la cui dimensione è relativamente minore.

Tra i limiti dello studio gli specifici requisiti necessari per la dimensione campionaria e riguardanti l'età, sopra i 25 anni, hanno automaticamente causato l'esclusione della popolazione pediatrica e dei giovani adulti con età compresa tra i 18 ed i 25 anni. Inoltre, la distribuzione di genere può porre l'accento sulla problematica del coinvolgimento di donne

gravide nello studio. I soggetti non sono stati reclutati sulla base della circonferenza del braccio e, sulla base della popolazione inclusa, i risultati non possono essere applicabili ad una popolazione con un braccio di circonferenza maggiore.

Gli autori concludono che i dispositivi Microlife WatchBP O3® e Omron RS6® non soddisfano i criteri ESH-IP 2010 nella popolazione obesa nonostante la loro precedente validazione. Pertanto il loro uso non può essere raccomandato nella popolazione obesa. Inoltre, questi risultati evidenziano come estrapolare i risultati di validazione nella popolazione generale ad una popolazione più specifica possa essere rischioso e possa influenzare negativamente la pratica clinica.

Parole chiave: dispositivi per la misurazione della pressione, Microlife WatchBP O3, Omron RS6.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Azaki A et al. Questionable accuracy of home blood pressure measurements in the obese population - Validation of the Microlife WatchBP O3® and Omron RS6® devices according to the European Society of Hypertension-International Protocol. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13:61-69. doi: 10.2147/VHRM.S126285. eCollection 2017.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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