



Newsletter numero 209 del 15.04.2017

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

- USO DI ANTIBIOTICI E RISCHIO DI EPATOTOSSICITÀ NELLA POPOLAZIONE GENERALE PEDIATRICA: uno studio caso-controllo utilizzando banche-dati sanitarie.
- Gestione clinica e parametri associati ad una prognosi sfavorevole in pazienti ospedalizzati per attacco ischemico transitorio (TIA): risultati di un'esperienza italiana
- Rischio di aritmia e terapia β -bloccante in donne in gravidanza con sindrome del QT lungo
- Switch dei pazienti con disturbo bipolare trattati con clozapina a un altro farmaco antipsicotico: uno studio mirror-image
- Esiti a lungo termine del trattamento della leucemia mieloide acuta con Imatinib
- Rivaroxaban o aspirina per il trattamento a lungo termine del tromboembolismo venoso
- Impiego delle erbe medicinali nel trattamento di patologie cardiovascolari

USO DI ANTIBIOTICI E RISCHIO DI EPATOTOSSICITÀ NELLA POPOLAZIONE GENERALE PEDIATRICA: uno studio caso-controllo utilizzando banche-dati sanitarie*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Gli antibiotici rappresentano la classe di farmaci più utilizzata nella popolazione pediatrica e, al tempo stesso, sono quelli che più frequentemente determinano danno epatico nella popolazione generale. Fare diagnosi di danno epatico risulta di per sé complicato per l'eterogeneità dei sintomi che vanno dalla lieve-moderata alterazione degli indici di funzionalità epatica all'insufficienza d'organo. A tale complicanza va aggiunta anche la difficoltà di stabilire la relazione causale tra l'esposizione a terapia antibiotica e l'insorgenza di danno epatico visto che spesso l'indicazione terapeutica talora rappresenta un fattore di confondimento; a tal proposito, infatti, è bene ricordare che un'infezione batterica di per sé può determinare un'alterazione dei livelli degli enzimi epatici. Il danno epatico da antibiotici rappresenta una problematica ancora più complicata nell'ambito della popolazione pediatrica, ciò per il fatto che la maturità del citocromo P450 è dipendente dall'età. Anche se ad oggi sono disponibili nella letteratura scientifica diversi casi clinici che suggeriscono che il danno epatico da antibiotici nei bambini sia simile a quello osservato nella popolazione adulta, tuttavia, solo pochi studi sono stati condotti con il preciso obiettivo di andare a valutare sia in termini qualitativi che quantitativi tale evento nei bambini. Solo uno studio effettuato mediante l'uso di database sanitari elettronici ha mostrato che tra vari farmaci, gli antibiotici sono quelli associati al rischio più alto di danno epatico con la claritromicina al primo posto, seguita dall'associazione amoxicillina/acido clavulanico e amoxicillina.

In tale contesto è stato, quindi, condotto, uno studio caso/controllo mediante l'utilizzo di un multi database sanitario con l'obiettivo di stimare il rischio di danno epatico da antibiotici in bambini ed adolescenti.

Bambini ed adolescenti sono stati selezionati da tre database longitudinali europei: Pédianet, registro basato su una rete di pediatri di libera scelta, Health Search-IMS, registro italiano longitudinale di medici di medicina generale e Integrated Primary Care information (IPCI), che è un registro olandese di medici di medicina generale. Tutti e tre i database contengono, preservandone l'anonimato, dati demografici dei pazienti, il motivo della visita, diagnosi effettuata o dal medico di base o dal pediatra o dallo specialista, eventuali ospedalizzazione, farmaci prescritti ed altri dati laboratoristici e/o diagnostici. Il periodo di studio è compreso tra il 1 gennaio 2000 e il 31 dicembre 2008. Come prima cosa, sono stati esclusi dalla popolazione tutti quei bambini ed adolescenti con chiare problematiche che potessero di per sé associarsi a danno epatico, come ad esempio infezione virale, neoplasie epatiche, epatiti autoimmuni, ittero neonatale, epatopatia genetica, disturbi del tratto biliare e trauma addominale. A questo punto, tutti i potenziali casi sono stati estratti dai tre database usando i codici dell'International Classification of Primary Care (ICPC). L'ICPC classifica i dati dei pazienti e l'attività clinica nei settori della Medicina Generale/ Di Famiglia e nelle Cure Primarie. E' stato utilizzato anche la nona revisione dell'International Classification of Disease, Clinical Modification (ICD-9-CM) per l'identificazione di reazioni epatiche e segni di reazioni epatiche (epatite, insufficienza epatica, steatosi epatica, cirrosi epatica, epatomegalia, necrosi epatica o ittero), specifiche parole chiavi per la ricerca di testo libero e valori laboratoristici degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi - ALT-, aspartato aminotransferasi - AST-, fosfatasi alcalina - AP-, e la bilirubina totale). Per ogni potenziale caso è stata esaminata la storia medica da quattro ricercatori opportunamente istruiti e in cieco rispetto all'esposizione farmacologica. In base ai criteri del Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (Council for International Organizations of Medical Sciences- CIOMS) e in accordo a precedenti evidenze, i casi di danno epatico sono stati così definiti: aumento di più di due volte del limite superiore del range di normalità degli indici di funzionalità epatica (ALT, SP, AP e bilirubina totale); diagnosi di danno epatico confermato da uno specialista, dal medico di medicina generale o dal pediatra o mediante ecografia. Termini, quali ittero ed epatomegalia che sono suggestivi di un danno epatico, ma che da soli non sono confirmatori, sono stati presi in considerazione solo in combinazione con segni/sintomi più specifici. La data indice dell'evento è stata definita come la prima data relativa ai segni/sintomi, o quella relativa ai test di funzionalità epatica risultati alterati immediatamente prima della diagnosi. Per ogni caso sono

stati selezionati fino a 100 controlli appaiati per data indice, anno di nascita e database. L'esposizione ad antibiotici è stata valutata sulla base dei dati di prescrizione. Al fine di valutare l'associazione tra l'uso di antibiotici e danno epatico sono state create delle categorie di esposizione basate sul tempo e durata di utilizzo. L'esposizione, quindi, è stata categorizzata come "corrente" se la data indice cadeva durante l'esposizione ad antibiotici o nell'arco di 15 giorni dopo la prescrizione, "recente" se l'ultima prescrizione terminava 16-90 giorni prima della data indice, "passata" se terminava più di 90 giorni prima della data indice. Il "non-uso" è stato definito come l'assenza di prescrizione prima della data indice. Diverse comorbidità sono state considerate come potenziali fattori di rischio di danno epatico. La storia medica dei pazienti è stata quindi valutata per diagnosi di diabete mellito, ipoglicemia, obesità, iperlipidemia, disordini legati alla nutrizione, iper- o ipotiroidismo, ipertensione, assunzione di alcol, fumo di sigaretta un anno prima della data indice, mentre le malattie congenite sono state considerate in qualsiasi momento prima della stessa. È stato considerato anche l'uso concomitante di altri farmaci potenzialmente epatotossici, inclusi gli antimicotici, farmaci antitubercolari, farmaci per disordini acido-correlati, paracetamolo da solo e in combinazione, farmaci psicolettici e psicoanalettici, antinfiammatori non steroidei (FANS) e immunosoppressori. Le caratteristiche dei casi e dei controlli sono state confrontate mediante una regressione logistica condizionale. Nel modello finale sono state incluse le covariate che dal modello univariato sono risultate con un p -value <0.10 e quelle che determinavano la modifica di più del 10% dell'associazione antibiotici/danno epatico. Per ridurre al minimo l'effetto del bias da indicazione, l'uso passato di qualsiasi antibiotico è stato considerato come categoria di riferimento. Diversi modelli multivariati sono stati utilizzati come analisi primarie per la stima dell'odds ratio (OR) con un intervallo di confidenza (IC) del 95%, come misura dell'associazione tra danno epatico e uso corrente di antibiotici così raggruppati: antibiotici in generale, classi di antibiotici, singolo antibiotico. Per escludere possibili effetti di errata classificazione di esito, tutte le analisi sono state ripetute in un dataset ristretto di pazienti per i quali il danno epatico era stato confermato dalla co-presenza dell'alterazione degli indici di funzionalità epatica di due volte maggiori del limite superiore di normalità e dalla conferma di un medico specialista. Per ridurre al minimo il potenziale bias da indicazione, un'altra analisi di sensibilità è stata condotta utilizzando l'amoxicillina come riferimento, visto che è l'antibiotico più prescritto in età pediatrica ed è quello che è considerato "non epatotossico" quando utilizzato come singolo principio attivo, rispetto all'associazione con acido clavulanico. Per verificare eventuali errori di esposizione, è stata modificata la finestra di rischio da 15 a 0 giorni. Per verificare l'impatto dell'età come fattore, l'analisi è stata stratificata per fasce di età. Tutte le analisi sono state condotte usando il software SPSS versione 20. È stato utilizzato un $p < 0.05$ come soglia della significatività statistica. Dalla popolazione disponibile di 429.772 bambini ed adolescenti, sono stati identificati 938 casi di danno epatico appaiati con 93.665 controlli. La maggior parte dei casi è risultata di sesso maschile, con un'età media di 11.3 anni (deviazione standard 5,1). I casi si caratterizzavano di una più elevata presenza di comorbidità, come diabete, iperlipidemia, obesità, disturbi della tiroide o malattie congenite. Bambini con danno epatico erano con più probabilità esposti a farmaci concomitanti, quali antiacidi, anticonvulsivanti, FANS, psicolettici, paracetamolo e antiasmatici. L'utilizzo corrente di antibiotici, confrontato con quello passato, è risultato associato ad un significativo rischio di danno epatico con un OR pari a 3,22, IC 95% 2,57-4,03. Tale associazione, anche se meno forte, è stata osservata anche per l'uso recente di antibiotici (OR: 1,53, IC95% 1,24-1,89; $p=0,043$). Relativamente alle varie classi di antibiotici, le penicilline sono risultate associate al minore rischio di danno epatico (OR 2,83, IC95% 2,06-3,90), mentre i fluorochinoloni a quello più elevato (OR 13,87, IC95% 4,81-39,95). Eccetto che per l'azitromicina, il rischio è risultato significativamente elevato per l'uso corrente di ogni antibiotico ($p < 0,005$); l'amoxicillina, in particolare, è risultata associata al rischio più basso (OR 1,86, IC95% 1,08-3,21), mentre il cotrimossazolo (OR 24,16, IC95% 11,78-49,54) e il ceftriaxone (OR 12,09, IC95% 12,09-58,96) a quello più elevato. Considerando l'uso corrente di amoxicillina come gruppo di riferimento, è stato riscontrato un significativo aumento del rischio di danno epatico per il ceftriaxone (OR 14,35, IC95% 5,58-36,87), cotrimossazolo (OR 12,98, IC95% 5,34-31,53) e claritromicina (OR 2,29, IC95% 1,04-5,07). Modificando la finestra di rischio da 15 a 0 giorni, per evitare potenziali effetti di errore di esposizione, si è osservato un aumento di circa 20% del rischio di danno epatico da uso corrente di amoxicillina/acido clavulanico (OR 3,34, IC95% 1,74-6,43), del 50% per l'uso corrente di amoxicillina (OR 2,82, IC95% 1,51-5,28), di 10 volte

per l'uso corrente di claritromicina (OR 46,41, IC95% 30,86-69,77) e di 25 volte per il cftibuten (OR 93,22, IC95% 43,59-199,36). Quando l'analisi è stata ristretta solo ai casi confermati di danno epatico, l'associazione tra l'uso corrente di antibiotici e danno epatico non è risultata modificata in maniera sostanziale.

In conclusione, l'uso di antibiotici nella popolazione pediatrica è associata ad un aumento del rischio di danno epatico, con sostanziali differenze tra le diverse molecole. In particolare, dopo diverse analisi, il potenziale rischio di danno epatico nei bambini è risultato associato all'uso corrente di ceftriaxone, cotrimossazolo e claritromicina. Da un punto di vista metodologico, lo studio ha dimostrato che la combinazione dei dati di diverse banche dati è cruciale per la sorveglianza postmarketing, specie nella popolazione pediatrica, perché riesce a garantire la numerosità campionaria che, a sua volta, è necessaria per un'adeguata valutazione della sicurezza dei farmaci nella pratica clinica. Tuttavia, un campione ancora più numeroso sarebbe necessario per valutare la sicurezza anche di altri antibiotici meno utilizzati.

Parole chiave: Danno epatico, Antibiotici, pazienti pediatrici

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Riferimento bibliografico: Ferrajolo C, Verhamme KM, Trifirò G, 't Jong GW, Picelli G, Giaquinto C, Mazzaglia G, Stricker BH, Rossi F, Capuano A, Sturkenboom MC. Antibiotic-Induced Liver Injury in Paediatric Outpatients: A Case-Control Study in Primary Care Databases. *Drug Saf.* 2017 Apr;40(4):305-315.

Gestione clinica e parametri associati ad una prognosi sfavorevole in pazienti ospedalizzati per attacco ischemico transitorio (TIA): risultati di un'esperienza italiana

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Studi osservazionali hanno dimostrato che un attacco ischemico transitorio (TIA) non solo predispone ad un rischio elevato di ictus precoce, ma è anche associato ad un aumento del rischio di ictus tardivo, infarto miocardico e morte cardiovascolare.

Anche se le linee guida basate sull'evidenza per il trattamento acuto e la prevenzione secondaria del TIA sono state sviluppate parallelamente al miglioramento delle procedure diagnostiche e dei trattamenti, la gestione dei TIA nella pratica clinica è variabile e spesso non ottimale. Comprendere il divario tra le raccomandazioni "evidence-based" e la gestione clinica nel mondo reale è quindi importante per stabilire le priorità e la pianificazione dei servizi sanitari.

Questo studio di popolazione ha analizzato la coorte di pazienti che sono stati ricoverati per un primo episodio di TIA, con l'obiettivo di valutare la loro gestione nella pratica clinica comune, misurare il tasso di eventi clinici selezionati e l'impatto dei modelli di rischio.

I dati utilizzati per questo studio sono stati recuperati dai database della regione Lombardia, ed includono quasi dieci milioni di persone (circa il 16% della popolazione totale in Italia). Dal 1997, la Lombardia utilizza un sistema automatizzato di database che raccoglie una serie di informazioni, tra le quali i ricoveri negli ospedali pubblici o privati, la distribuzione di farmaci da parte delle farmacie, le visite in ambulatori altamente specializzati ed i servizi diagnostici. Secondo le regole della Agenzia Italiana del Farmaco, studi retrospettivi che utilizzano database amministrativi non richiedono l'approvazione da parte di un Comitato Etico.

In questo studio, sono stati considerati tutti i beneficiari del SSN che sono stati ospedalizzati almeno una volta con una diagnosi di TIA durante il periodo 2008-2009. I pazienti sono stati esclusi se: (1) avevano già sperimentato un ricovero per cause cerebrovascolari negli otto anni precedenti la data indice; (2) erano stati ammessi in ospedale già per altri motivi; (3) erano morti durante il ricovero indice. La coorte controllo era composta potenzialmente da tutti gli altri pazienti. Essi sono stati successivamente abbinati per sesso ed età alla coorte che aveva

manifestato il primo episodio di TIA. Ogni paziente è stato rappresentato da un codice identificativo anonimo per garantire la privacy delle informazioni ottenute. Ogni caso è stato seguito dalla data indice (giorno del TIA) fino alla data dell'esito clinico od al 31 dicembre 2012. Come endpoints sono stati considerati la morte per qualsiasi causa o le ospedalizzazioni per ictus o infarto miocardico acuto (AMI). Sono state considerati come variabili il sesso, l'età, la nazionalità e il punteggio Charlson (per gli indici di comorbidità). Queste informazioni sono state registrate durante il periodo di un anno prima e dopo la data del ricovero indice, così come durante tutto il periodo di follow-up: (1) i farmaci specifici prescritti (antipertensivi, ipolipemizzanti, agenti antiplastrinici, anticoagulanti orali, farmaci antiaritmici e antidiabetici); (2) le procedure diagnostiche eseguite (elettrocardiogramma, eco-carotidi, ecografia doppler cardiaca, ed esami di neuroimaging quali la tomografia o risonanza magnetica computerizzata, l'angiografia cerebrale); ed (3) gli esami biochimici di laboratorio effettuati (colesterolo totale ed emoglobina glicata).

L'analisi statistica è stata condotta usando il test del chi-quadrato per confrontare le differenze d'utilizzo del SSN nelle due coorti corrispondenti durante il periodo di un anno prima della data indice. È stata poi calcolata la probabilità cumulativa di sperimentare un evento clinico rilevante durante il follow-up (vale a dire la morte o ricovero in ospedale per ictus o AMI) usando il metodo dei rischi concorrenti. Il rischio proporzionale calcolato con la regressione di Cox è stato usato per stimare il rapporto di rischio (HR) ed il relativo intervallo di confidenza (95% CI). I valori sono stati corretti per le covariate e l'assunzione di proporzionalità è stata valutata graficamente dalle curve di sopravvivenza (metodo Kaplan-Meier). Per verificare la robustezza dei risultati, le analisi sono poi state ripetute e limitate a quei pazienti che durante il ricovero ospedaliero indice erano stati sottoposti a tomografia computerizzata e/o risonanza magnetica e/o angiografia cerebrale.

Tra i 19,767 pazienti ospedalizzati con una diagnosi di TIA durante il periodo 2008-2009, 11.991 sono stati esclusi. Di questi 5.822 (48,5%) sono stati esclusi perché avevano un precedente ricovero per motivi cerebrovascolari, 6.038 (50,4%) perché erano ammessi in ospedale per un tipo di ricovero differente e 131 (1,1%), perché sono morti durante il ricovero indice. I restanti 7,776 pazienti hanno fatto parte della coorte di studio. Alla data indice l'età media era di 73,3 anni (SD, 13,0 anni, range 18-101 anni), il 52,9% erano donne, il 96,6% era nativo italiano e l'89,3% non aveva segni di comorbidità. Durante il ricovero ospedaliero indice 6.063 pazienti (78,0%) sono stati sottoposti ad almeno una procedura di neuroimaging, 4.808 (61,8%) alla tomografia computerizzata, 395 (5,1%) alla risonanza magnetica, 828 (10,6%) sia alla tomografia computerizzata che alla risonanza magnetica e 36 (0,5%) hanno eseguito angiografia cerebrale.

Un anno prima dell'ospedalizzazione, la coorte di studio ha mostrato un maggiore utilizzo dei servizi sanitari rispetto ai membri della coorte di riferimento corrispondente, tranne che per esposizione ad agenti ipolipemizzanti. Durante il primo anno dopo la dimissione, dei 7,776 pazienti dello studio di coorte, 667 (8,6%) non hanno utilizzato alcun farmaco, 3.863 (49,7%) non hanno effettuato nessuna procedura diagnostica, e 3.775 (48,5%) non hanno effettuato test di laboratorio, mentre 388 di loro (5,0%) non hanno mostrato alcuna evidenza di esposizione ai servizi sanitari considerati. Questi ultimi sono stati rappresentati principalmente da donne ed anziani, essendo la prevalenza dei non utenti dei servizi sanitari del 4,2 e 5,7% rispettivamente tra gli uomini e le donne ($p = 0,0029$) e del 4,3 e del 5,4% rispettivamente tra i pazienti più giovani e di età superiore a 70 anni rispettivamente ($p = 0,0355$). La presenza di eventuali comorbidità non ha influito sul numero dei non utenti dei servizi sanitari. Durante il periodo di osservazione, i membri della coorte di studio e di riferimento hanno accumulato 25,306 e 25.725 anni-persona di follow-up (in media 3,3 e 3,5 anni per paziente rispettivamente) e presentato 2.353 e 1.557 eventi clinici. Tra i pazienti studiati nella coorte con TIA, le percentuali di mortalità cumulativa e di riammissione in ospedale per ictus o AMI sono state rispettivamente di 7,4, 3,3 e 0,7% dopo 1 anno e 24,5, 7,6 e del 2,6% dopo 5 anni dalla prima dimissione. Tra i membri della coorte di riferimento, i dati corrispondenti erano 4,3, 0,6 e 0,6% dopo 1 anno, e 18,8, 2,4 e 2,1% dopo 5 anni dalla dimissione indice. Il tasso di incidenza cumulativa composito era dunque 2,1 volte e 1,5 volte superiore nella coorte studio rispetto alla coorte riferimento ad 1 anno e 5 anni dalla data d'indice, rispettivamente. I casi indice trattati con i farmaci selezionati (agenti ipolipemizzanti, antiaggreganti e anticoagulanti orali) o procedure diagnostiche quali il doppler carotideo o cardiaco durante il follow-up avevano minor rischio dell'esito composito rispetto a quelli che non hanno utilizzato questi

servizi. Al contrario, i pazienti che hanno preso antidiabetici ed antiaritmici, o che sono stati sottoposti ad elettrocardiografia, o testati per valutare i livelli di emoglobina glicata hanno mostrato un rischio più elevato di eventi. I pazienti che durante il follow-up hanno utilizzato almeno un farmaco, una procedura diagnostica e un test di laboratorio hanno avuto una riduzione del 59% del rischio (95% CI, da 50 a 66%) rispetto a quelli che non hanno utilizzato nessuno di questi servizi. L'utilizzo di terapie farmacologiche ha mostrato di essere superiore rispetto agli altri servizi in quanto i pazienti che hanno assunto esclusivamente farmaci hanno avuto una riduzione del rischio del 38% (95% CI, 28-47%).

La riduzione del rischio è stata confermata dai 6.063 pazienti che durante il ricovero indice erano stati sottoposti a neuroimaging e cure mediche (riduzione del rischio 54%, 95% CI da 42 a 64%) rispetto pazienti non sottoposti ad alcun servizio medico.

Nonostante il Sistema Sanitario Nazionale italiano fornisca una copertura universale per l'assistenza sanitaria, molti pazienti con TIA ricevono cure subottimali. I risultati dello studio suggeriscono la necessità di cure mediche intensive dopo i TIA, aderendo alle linee guida della evidence-based medicine, nel tentativo di prevenire l'ictus invalidante, eventi cardiovascolari e morte.

Lo studio ha dimostrato che la gestione del TIA nella pratica clinica quotidiana della Regione Lombardia italiana non è ottimale in quanto nel primo anno dopo la dimissione l'8,6% dei pazienti non utilizzava farmaci per la pressione, agenti ipolipemizzanti, antidiabetici, anti-piastrinici o anticoagulanti orali, e quasi la metà di essi (49,7%) non era stato sottoposto a procedure diagnostiche. Uno su venti (5,0%) non è stato esposto né a farmaci e procedure diagnostiche né a prove di laboratorio. Gli eventi avversi sono stati ridotti di oltre il 25% tra i pazienti che sono stati trattati con ipolipemizzanti, antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti. I pazienti con TIA diagnosticato durante un ricovero ospedaliero rappresentano un gruppo ad alto rischio in quanto l'11,4 e il 34,7% di loro sono morti o sono stati ospedalizzati per ictus o IMA entro 1 anno e 5 anni dalla scarica indice, rispettivamente. Questi, sebbene non considerati nella coorte di studio, potrebbero beneficiare di un migliore trattamento post TIA.

Il presente studio ha diversi elementi di forza. In primo luogo, l'indagine è stata condotta su un grande popolazione non selezionata. In secondo luogo, sono stati utilizzati dati precisi sulle prescrizioni di farmaci. In terzo luogo, i pazienti sono stati inclusi se non presentavano prove precedenti di malattia cerebrovascolare nell'arco di diversi anni, il che rende i risultati rilevanti nel contesto della prevenzione primaria dell'ictus.

Tra i limiti dello studio bisogna citare l'assenza della conferma di diagnosi effettiva di TIA, a causa della normativa sulla privacy che non permette di utilizzare i registri ospedalieri. Anche se il risultato principale è stato confermato includendo pazienti che erano stati sottoposti a neuroimaging, la mancanza di informazioni cliniche utili per la stratificazione del rischio e prognosi, è una delle cause principali di incertezza sistematica dello studio. Inoltre non tutte le persone con TIA vengono ricoverate, così come non tutte le prescrizioni farmacologiche vengono effettivamente assunte dal paziente.

Parole chiave:

Attacco Ischemico Transitorio, Lombardia, Prognosi, Studio di Coorte.

Conflitto di interessi:

GC ha ricevuto fondi per la ricerca da parte della Comunità europea (CE), dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR). Ha inoltre partecipato ad una serie di progetti che sono stati finanziati da aziende farmaceutiche (Novartis, GSK, Roche, Amgen, e BMS). Ha anche ricevuto onorari in qualità di membro del consiglio consultivo da Roche. Gli altri autori hanno dichiarato assenza di conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici:

Corrao G, Rea F, Merlini L, Mazzola P, Annoni F, Annoni G.

Management, prognosis and predictors of unfavourable outcomes in patients newly hospitalized for transient ischemic attack: a real-world investigation from Italy.

BMC Neurol. 2017 Jan 19;17(1):12. doi: 10.1186/s12883-017-0796-3.

Rischio di aritmia e terapia β -bloccante in donne in gravidanza con sindrome del QT lungo*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

La sindrome del QT lungo (LQTS) congenita è caratterizzata da un prolungamento della ripolarizzazione ventricolare e tachicardia ventricolare polimorfa noto come torsione di punta (TdP), che porta alla sincope o alla morte cardiaca improvvisa. I soggetti a maggior rischio sono i giovani e il sesso femminile, e la gravidanza è quindi una delle più grandi preoccupazioni per le donne con sindrome del QT lungo. La terapia con betabloccanti è fortemente raccomandata per la sua riduzione significativa del rischio aritmico letale nei pazienti e la sua continuazione è raccomandata anche durante la gravidanza; tuttavia questi farmaci potrebbero aumentare il rischio di malformazioni e ritardo della crescita intrauterina nei neonati. La gravidanza può ridurre il rischio di eventi cardiaci nelle donne con LQTS, soprattutto in LQT1, mentre il periodo post-partum può aumentare il rischio di LQT2. Pertanto, l'efficacia e la sicurezza della terapia con β -bloccanti nelle donne in gravidanza con LQTS (LQTP) e nei loro bambini rimane controverso.

Questo studio ha valutato se la gravidanza aumenta l'intervallo QT ed il rischio di aritmia nei pazienti con LQTS nonché l'efficacia e la sicurezza di betabloccanti nelle donne in gravidanza con LQTS e nei loro bambini.

Sono stati arruolati in modo retrospettivo 136 gravidanze che riportavano 76 record di LQTP durante la gravidanza e il parto (età media 29 ± 5 anni) in 15 istituzioni giapponesi, per le quali era stato eseguito un test genetico tra il 2000 e il 2016. La LQTS è stata diagnosticata sulla base di caratteristiche cliniche come un intervallo QT più lungo e/o un punteggio Schwartz $>$ di 3,5 punti. Di questi pazienti, 59 LQTP avevano i genotipi LQT (22 LQT1, 36 LQT2 e 1 LQT3) e i restanti 17 non avevano mutazione in LQT1, 2 e 3 (genotipo sconosciuto).

Precisamente 136 gravidanze in 76 LQTP sono state divise in due gruppi: LQTP con terapia β -bloccante (gruppo BB) e LQTP senza terapia β -bloccante (gruppo non-BB).

Sono stati confrontati la frequenza di aborti spontanei e opzionali, il parto prematuro, neonati con basso peso alla nascita, neonati con LQTS e le caratteristiche cliniche ed elettrofisiologiche del LQTP tra BB e non-BB. L'ECG è stato effettuato nel primo trimestre (ECG iniziale) e a 6 mesi (ECG a 6 mesi) di gravidanza. Gli eventi cardiaci sono stati definiti come TdP o sincope che poteva essere causa di TdP o arresto cardiaco.

Solo la metà delle donne aveva ricevuto una diagnosi di LQTS in gravidanza (75 su 136 LQTP (55%)), tutte del gruppo BB (42/42), a differenza di solo un terzo del gruppo non-BB (33/94). Pertanto, 49 pazienti (36%) con LQTS hanno ricevuto una terapia con β -bloccante prima della gravidanza. Inoltre, durante la gravidanza, 7 pazienti hanno interrotto il farmaco, per un totale di 42 (31%) LQT-P che hanno ricevuto terapia β -bloccante, di cui 29 riceventi propranololo (20-60 mg, media: 40 ± 14 mg / giorno, $0,80 \pm 0,28$ mg / kg / die), 1 atenololo (50 mg / giorno, $0,89$ mg / kg / die), 10 bisoprololo (5 mg / die, $0,072 \pm 0,028$ mg / kg / giorno) e 1 carteololo (15 mg / die, $0,25$ mg / kg / die). Inoltre, si sono verificati 10 aborti spontanei (4 nel gruppo BB e 6 nel gruppo non-BB), senza differenze significative tra i 2 gruppi. Infine, un totale di 126 LQTP hanno continuato la gravidanza (38 nel gruppo BB e 88 nel gruppo non-BB). Infine 56/76 pazienti (74%) ha assunto betabloccanti dopo la gravidanza. I parametri dell'ECG (intervalli R-R, QRS, Q-T (picco), Q-T (fine) e QTc) erano simili tra i due gruppi. La frequenza dei precedenti eventi cardiaci e di impianto di defibrillatore impiantabile erano più alti nel gruppo BB rispetto al gruppo non-BB.

Durante la gravidanza e il periodo post-parto, si sono verificati 14 eventi cardiaci (11%), soprattutto durante la gravidanza, tutti nel gruppo non-BB. Tuttavia, nessuna differenza significativa è stata osservata nel tasso di eventi tra BB e dei gruppi non-BB durante la gravidanza e il periodo post-parto (OR 0,44; $P = 0,226$). Sei eventi cardiaci si sono verificati durante la gravidanza e 8 dopo il parto. Tre LQT2 e 3 LQTS a genotipo sconosciuto avevano avuto eventi cardiaci durante la gravidanza, ma nessuno di loro aveva ricevuto beta-bloccanti durante la gravidanza. Quattro pazienti non erano state diagnosticate per LQTS nonostante i loro precedenti eventi cardiaci. Due donne, anche se con precedente diagnosi di LQTS, non assumevano un β -bloccante ed una paziente ha scelto un aborto a causa di eventi aritmici gravi. D'altra parte, un totale di 8 LQTP (2 LQT1 e 6 LQT2) ha avuto eventi cardiaci nei 9 mesi

successivi al parto, 6 dei quali non erano stati diagnosticati per LQTS e non avevano ancora iniziato un trattamento. Il 71% degli eventi cardiaci legati alla gravidanza si è verificato nei soggetti con pre-diagnosi di LQTS a causa di eventi aritmici impreveduti durante la gravidanza o il parto.

L'ECG al follow-up durante la gravidanza è stato valutato in 48 gravidanze, di cui 32 erano nel gruppo BB (8 LQT1, 16 LQT2 e 5 a genotipo sconosciuto) e 16 nel gruppo non-BB (6 LQT1, 4 LQT2 e 5 a genotipo sconosciuto): la gravidanza aumenta la frequenza cardiaca, in particolare nel gruppo non-BB ($P=0.017$). L'intervallo QT non è stato alterato durante la gravidanza in entrambi i gruppi. Inoltre, la variazione nell'intervallo T(picco)-T(fine), un marker di eterogeneità della ripolarizzazione ventricolare, non era differente tra i due gruppi. Sebbene le dimensioni di ciascun sottogruppo di genotipo era insufficiente, l'effetto della terapia β -bloccante sulla variazione dell'intervallo QT durante la gravidanza non era significativamente differente tra i genotipi. Tuttavia, in LQT2, l'intervallo T(picco)-T(fine) è risultato aumentato durante la gravidanza nel gruppo non-BB rispetto al gruppo BB ($P = 0,024$).

La frequenza di nascite premature è risultata significativamente più alta nel gruppo BB ($P=0,0067$). Anche se il periodo di gestazione è stato più breve nel gruppo BB rispetto al gruppo non-BB, il periodo gestazionale medio nel gruppo BB era comunque a termine ($37,2 \pm 2,5$ settimane). La frequenza di neonati con basso peso alla nascita era significativamente superiore nel gruppo BB rispetto al gruppo non-BB ($P=0,024$). Il peso alla nascita era più basso nel gruppo BB rispetto al gruppo non-BB, ma il peso alla nascita medio nel gruppo BB è nel range di normalità (2445 ± 613 g). Ciò può essersi verificato perché più della metà del gruppo BB aveva subito un taglio cesareo (58% nel gruppo BB vs 25% nel gruppo non-BB; $P=0,0067$) poiché erano già stati diagnosticati come pazienti a rischio superiore rispetto al gruppo non-BB. Tuttavia, nessuna differenza significativa è stata osservata nella frequenza di malformazioni congenite e bambini con LQT tra i due gruppi. Indipendentemente dal fatto che la madre aveva ricevuto una terapia con beta-bloccante, la crescita di tutti i bambini è stata la stessa.

Una diagnosi precoce e la terapia con β -bloccanti per pazienti ad alto rischio di LQTS sono importanti per la prevenzione degli eventi cardiaci durante la gravidanza e il periodo post-parto, e la terapia con β -bloccanti può essere tollerata nei neonati nei casi di LQTP.

Gli autori riportano alcuni limiti dello studio: questo studio è retrospettivo. I dati dei pazienti sono stati raccolti usando questionari e c'era un numero insufficiente di LQTP per ogni genotipo. Molti membri del gruppo non-BB non hanno avuto prescrizione di beta-bloccanti in quanto erano portatori asintomatici della mutazione, e l'ECG non è stato registrato prima della loro diagnosi di LQTS. Pertanto, l'analisi del sottogruppo potrebbe mancare in potenza ed i risultati riguardanti le variazioni elettrocardiografiche nel gruppo non-BB in questo studio potrebbero essere interpretati direttamente come quelli di tutti i pazienti non-BB. Inoltre, vi erano differenze di base tra pazienti non-BB e BB con LQT. Tuttavia, dopo l'esame di queste potenziali variabili confondenti, i risultati erano quasi costante, indicando che le differenze di esito e i cambiamenti clinici nell'ECG non sono stati causati dalla differenza nel background clinico tra i due gruppi. Infine, la frequenza dei bambini con ipoglicemia e bradicardia come effetti collaterali della terapia β -bloccanti era sconosciuta. Tuttavia, non vi erano differenze significative nella frequenza di aborto spontaneo e il percorso di crescita, indipendentemente dal fatto che siano stati assunti betabloccanti o meno.

Parole chiave: sindrome del QT lungo, beta-bloccanti, gravidanza, studio retrospettivo

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Ishibashi K, et al. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome Heart 2017;0:1-6. doi:10.1136/heartjnl-2016-310617

Switch dei pazienti con disturbo bipolare trattati con clozapina a un altro farmaco antipsicotico: uno studio mirror-image*A cura del Dott. Luca Gallelli*

Il disturbo bipolare (BD) si associa ad esacerbazione ricorrente di episodi maniacali, depressi o misti, che conduce al danno funzionale, abuso di sostanze, rischio di suicidio, incidenti e aumento dei costi delle cure.

Malgrado gli antipsicotici siano normalmente utilizzati nel trattamento del BD, la clozapina che ha efficacia dimostrata nel trattamento della mania acuta con psicosi e nel trattamento dei sintomi refrattari associati a BD, non è mai stata approvata per il trattamento del disturbo bipolare.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare i rischi e i vantaggi dello switch da clozapina a un altro farmaco antipsicotico in pazienti con BD con depressione maniacale, con ricadute, o con episodi misti.

E' stata effettuato uno studio osservazionale, naturalistico, tipo mirror-image su una coorte di 62 pazienti non ospedalizzati con diagnosi di BD in remissione clinica dopo episodio maniacale grave trattati con clozapina tra il 2012 e il 2014. Dopo il 2014 a causa della variazione del rimborso del costo della clozapina i pazienti potevano scegliere se restare in terapia con clozapina e pagare la somma di 30 €/mese (200 mg/die) o 90 €/mese (600 mg/die) o cambiare antipsicotico. I rischi ed i benefici dello switch ad un altro antipsicotico sono stati spiegati ai pazienti ed ai familiari.

I 62 pazienti sono stati seguiti per 4 settimane durante le quali sono state valutate l'aggiunta di nuova terapia (benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore, ipnotici o un secondo antipsicotico) e l'efficacia del trattamento

End point primario: valutazione dei rischi e dei benefici dello switch della clozapina in pazienti con disturbo bipolare clinicamente controllato.

L'efficacia del trattamento è stata valutata da due psichiatri mediante le scale Young Mania Rating Scale (YMRS)^a, Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale,^b e la Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (CGI-BP).

Dei 62 pazienti inclusi in questo studio, 37 (59,7%) ha continuato la clozapina mentre 25 (40,3%), hanno iniziato un altro antipsicotico scelto dallo psichiatra in base alla propria preferenza (olanzapina (n:3; 14,28%), quetiapina (n:10; 47,61%), risperidone (n:2; 9,52%), aripiprazolo (n:1; 4,76%), aloperidolo (n:4; 19,04%) o amisulpride (n:1; 4,76%)).

Il tempo medio in remissione dei sintomi è stato più breve nel gruppo che ha variato terapia rispetto al gruppo trattato con clozapina (9,2±4 mesi vs 13±6 mesi, P=0.018). Ugualmente, il numero di pazienti che hanno presentato una ricaduta è stato più alto nel gruppo che ha cambiato antipsicotico rispetto al gruppo che ha continuato il trattamento con clozapina (n=21 vs n=8, P,0.0001).

Il punteggio medio ottenuto utilizzando la scala YMRS al momento della ricaduta era significativamente più elevato rispetto punteggio ottenuto prima dello switch (31,78 deviazione standard [SD] = 9,72 vs 11,99 SD = 7,29, P< 0,01).

Il punteggio medio ottenuto con la scala CGI-BP al momento del ricovero era simile nei due gruppi (2,3 vs 2,4, rispettivamente). Dopo lo switch, 21 pazienti (13 uomini e 8 donne; 84%) hanno avuto una ricaduta di episodio maniacale che ha richiesto il ricovero in ospedale

I risultati dello studio suggeriscono che lo switch da clozapina ad un altro antipsicotico può aumentare il rischio di recidive in pazienti con BD controllata.

Parole chiave: antipsicotici, clozapina, disturbo bipolare.

Conflitto di interessi:

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Ifteni et al. Switching bipolar disorder patients treated with clozapine to another antipsychotic medication: a mirror image study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13 201-204

Note:

^aLa Young Mania Rating Scale - YMRS è una scala di 11 item che esplorano i sintomi chiave della mania, quelli che sono generalmente presenti per tutto il decorso del disturbo, dalle fasi più modeste a quelle più gravi. La valutazione della gravità è fatta sulla base di ciò che il paziente riferisce circa le proprie condizioni nelle ultime 48 ore e dell'osservazione del comportamento fatta dal clinico durante l'intervista (con una relativa priorità per quest'ultima). La scala deve essere usata solo come uno strumento di valutazione quantitativa della mania e non come uno strumento diagnostico. Gli item della scala sono valutati in parte (item 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10 e 11) in base ad una scala a 5 punti (da 0-1-2-3-4) ed in parte (item 5, 6, 8 e 9) in base ad una scala con punteggio doppio (0-2-4-6-8) perché i sintomi interessati sono di più difficile valutazione per la scarsa cooperazione dei pazienti in grave stato maniaco.

^bLa scala MADRS (Montgomery Asberg Depression rating scale) è costituita da 10 items con punteggio che va da 0 a 6 per ciascuno di essi e valuta la gravità dei disturbi dell'umore, della concentrazione, della condizione fisica e dei disturbi del sonno riscontrati negli stati depressivi

^cLa Clinical Global Impression (CGI) è una scala che valuta le condizioni psichiche globali considerando tre aree: 1. gravità della malattia; 2. miglioramento globale dei sintomi; 3. l'efficacia dei farmaci rapportata ai loro effetti collaterali

Esiti a lungo termine del trattamento della leucemia mieloide acuta con Imatinib

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

La leucemia mieloide cronica (CML) è un neoplasma mieloproliferativo caratterizzato dal cromosoma Philadelphia (Ph) e guidato dal suo prodotto la tirosin chinasi BCR-ABL1. Nel 2001, l'imatinib fu introdotto in terapia come inibitore di BCR-ABL1 ed approvato per il trattamento della CML sulla base degli alti livelli di attività in studi di fase 2. I primi risultati ottenuti dallo studio di fase 3 "International Randomized Study of Interferon and STI571" (IRIS) hanno dimostrato che l'imatinib alla dose di 400 mg una volta al giorno era più attivo ed associato a minor effetti collaterali rispetto alla combinazione di interferone-alfa più citarabina in pazienti con nuova diagnosi di CML in fase cronica. Il grado di risposta citogenetica completa (0% di metafasi Ph-positive) a 18 mesi era pari al 76.2% (95% intervallo di confidenza [CI], 72.5 a 79.9) nel gruppo dell'imatinib, paragonato al 14.5% (95% CI, 10.5 a 18.5) nel gruppo che riceveva interferone alfa più citarabina. Di conseguenza la maggioranza dei pazienti che erano stati assegnati per randomizzazione al gruppo interferone alfa più citarabina furono spostati al gruppo dell'imatinib e la finalità dello studio è stata spostata da una comparazione tra gruppi ad un'analisi esplorativa più accurata degli esiti con imatinib. Un'analisi retrospettiva che ha paragonato i pazienti del gruppo dell'imatinib dell'IRIS con quelli di una coorte storica di pazienti trattati con interferone alfa più citarabina in uno studio clinico precedente ha mostrato che l'imatinib determinava anche un aumento della sopravvivenza globale.

Questo studio clinico ha profondamente cambiato la terapia della CML treatment ed ha condotto ad un netto miglioramento della prognosi dei pazienti. Negli Stati Uniti la mortalità annua tra i pazienti con CML è diminuita da 0.9 morti ogni 100,000 persone nel 1996 a 0.4 morti ogni 100,000 persone nel 2006. Dati simili sono stati osservati in altre nazioni nel mondo e oggi si ritiene che la sopravvivenza tra i pazienti sia legata ad altre situazioni coesistenti piuttosto che alla sola CML.

In questo studio è riportata l'analisi conclusiva, ottenuta dopo oltre 10 anni di follow up, dello studio IRIS, basato sulla valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'imatinib come terapia iniziale in pazienti affetti da CML.

I pazienti eleggibili avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e non avevano ricevuto terapie precedenti (con l'eccezione dell'idrossiurea o anagrelide), avevano diagnosi di CML Ph-positivo in fase cronica che era stato diagnosticato 6 mesi prima dell'ingresso nello studio

clinico. I pazienti erano divisi mediante randomizzazione in due gruppi, uno che riceveva solo imatinib (dose orale di 400 mg/die) l'altro riceveva interferon-alfa (somministrato s.c. alla dose di 5 milioni IU per m²/superficie corporea/die) più citarabina (somministrata s.c. per 10 giorni ogni mese alla dose di 20 mg per m²/die). Il passaggio dei pazienti da un gruppo all'altro era consentito in caso di mancanza di risposta (definita come nessuna risposta ematologica in 6 mesi o nessuna risposta citogenetica in 12 mesi; effetti collaterali inaccettabili). Dopo 7 anni lo studio era continuato solo per il gruppo dell'imatinib. I pazienti del gruppo interferon-alfa più citarabina erano considerati eleggibili a continuare lo studio solo se passavano al gruppo dell'imatinib. L'end point primario era la sopravvivenza priva di eventi (definita come sopravvivenza senza progressione, perdita di risposta ematologica, perdita di risposta citogenetica o morte per qualunque causa durante il trattamento) mentre l'end point primario a lungo termine era la sopravvivenza globale nel gruppo dell'imatinib. Gli end point secondari includevano il grado di risposta, il tempo della risposta, la progressione della malattia, la sicurezza ed il profilo degli effetti collaterali. La valutazione della prognosi globale dei pazienti era eseguita mediante l'uso del sistema di punteggio di Sokal. Il punteggio di Sokal è basato sull'età, le dimensioni spleniche, la conta delle piastrine del sangue periferico e la conta dei blasti. Un punteggio di Sokal minore di 0.8 indica un basso rischio, un punteggio compreso tra 0.8 e 1.2 indica un rischio intermedio ed un punteggio di 1.2 un rischio elevato. Sono stati arruolati 1106 pazienti in 177 centri in 16 Paesi; 553 pazienti erano assegnati in ciascun gruppo. Il primo paziente è stato arruolato nel giugno del 2000, e l'ultimo controllo dell'ultimo paziente è stato effettuato nel gennaio del 2012. La mediana del follow-up era di 10.9 anni. A causa dell'elevato incrocio tra i pazienti che erano stati assegnati mediante randomizzazione a ricevere interferon-alfa più citarabina (65.6%) e la breve durata di questa terapia prima del passaggio dei pazienti all'altro gruppo (mediana, 0.8 anni), l'analisi è incentrata sui pazienti che erano stati assegnati mediante randomizzazione al gruppo dell'imatinib. Tra i pazienti del gruppo imatinib, 267 (48.3%) hanno completato il trattamento con il farmaco assegnato; 7 pazienti (1.3%) del gruppo interferon alfa più citarabina hanno completato il trattamento. Tra i pazienti del gruppo interferon-alfa più citarabina, 363 (65.6%) sono passati all'imatinib a causa della progressione della malattia o perdita di risposta (31.5%), effetti collaterali inaccettabili (26.2%), o riluttanza a continuare il trattamento (8.0%). La mediana della durata della prima linea di trattamento con interferon-alfa più citarabina prima del passaggio era di 0.8 anni (range, <0.1-8.0). Al contrario il 15.9% dei pazienti del gruppo imatinib interrompevano il trattamento a causa di effetti terapeutici insoddisfacenti ed il 6.9% a causa di eventi avversi. La mediana della durata del trattamento di prima linea con imatinib era di 8.9 anni (range, <0.1-11.7). Tra i pazienti del gruppo imatinib la sopravvivenza globale a 10 anni era dell'83.3%. Circa la metà dei pazienti (48.3%) che erano stati assegnati al gruppo dell'imatinib completavano il trattamento e l'82.8% aveva una risposta citogenetica completa. Gli eventi avversi gravi che sono stati considerati correlabili all'imatinib erano poco comuni e nella maggior parte dei casi si sono verificati nel primo anno di trattamento.

In conclusione, questo studio ha dimostrato, dopo circa 11 anni di follow-up, che l'efficacia dell'imatinib persisteva nel tempo e che la somministrazione a lungo termine di imatinib non era associata ad effetti tossici inaccettabili o tardivi.

Riferimento bibliografico: Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia Andreas Hochhaus, M.D., Richard A. Larson, M.D., François Guilhot, M.D., Jerald P. Radich, M.D., Susan Branford, Ph.D., Timothy P. Hughes, M.D., Michele Baccarani, M.D., Michael W. Deininger, M.D., Ph.D., Francisco Cervantes, M.D., Satoko Fujihara, Ph.D., Christine-Elke Ortmann, M.Sc., Hans D. Messen, M.D., Hagop Kantarjian, M.D., Stephen G. O'Brien, M.D., Ph.D., and Brian J. Druker, M.D., for the IRIS Investigators.
The New England Journal of Medicine, March 9, 2017 vol. 376 no. 10, pp 917-927.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato sovvenzionato dalla Novartis Pharmaceuticals. Tutti i partecipanti hanno ricevuto in vario modo sovvenzioni dalla Novartis Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Ariad Pharmaceuticals, Merck Sharp & Dohme; CTI BioPharma, Incyte, Celgene, Gilead Sciences, Amgen, MolecularMD. Il Dr. Druker, inoltre, è il fondatore ed è in possesso di stock options della MolecularMD, inoltre riceve royalties da un brevetto correlato al trattamento di tumori gastrointestinali (U.S. patent number, 6958335 B2, licensed to Novartis Pharmaceuticals).

Rivaroxaban o aspirina per il trattamento a lungo termine del tromboembolismo venoso*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Nonostante molti pazienti con tromboembolismo venoso richiedono trattamento a lungo termine, non è ben stabilito se sia meglio usare aspirina o una terapia anticoagulante aggressiva o a basse dosi.

Scopo dello studio denominato EINSTEIN CHOICE è stato quello di comparare l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban ad alte e basse dosi con l'efficacia e la sicurezza dell'aspirina in pazienti con tromboembolismo venoso che avevano completato 6 o 12 mesi di terapia anticoagulante e per i quali non vi era una chiara indicazione relativa all'ulteriore prolungamento della profilassi.

EINSTEIN CHOICE è uno studio di fase 3, randomizzato e in doppio cieco che ha valutato efficacia e sicurezza di rivaroxaban e aspirina somministrati per 1 anno in pazienti con tromboembolismo precedentemente trattati per 6-12 mesi con trattamento anticoagulante. I dati sono stati raccolti e analizzati dallo sponsor dello studio. Un comitato indipendente i cui membri non conoscevano il trattamento del paziente ha valutato la diagnosi (trombosi venosa profonda o embolia polmonare) e tutti i possibili effetti avversi osservati durante lo studio.

Criteri d'inclusione sono stati: età superiore ai 18 anni, diagnosi confermata in modo obiettivo di trombosi venosa profonda o embolia polmonare, trattamento per un periodo compreso tra i 6 e i 12 mesi con un antagonista della vitamina K o un agente anticoagulante orale diretto come dabigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban; tale trattamento non doveva essere stato sospeso per più di 7 giorni prima della randomizzazione. Criteri d'esclusione sono stati: presenza di una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante, chiara indicazione alla continuazione della terapia anticoagulante o all'inizio di una terapia anti-aggregante, clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, insufficienza epatica associata a coagulopatia.

La randomizzazione è stata effettuata a blocchi di 6 con l'utilizzo di un sistema telefonico automatizzato e stratificato secondo la diagnosi e il Paese. I pazienti sono stati distribuiti secondo un rapporto 1:1:1 ai tre trattamenti: 20 mg/die di rivaroxaban, 10 mg/die di rivaroxaban, 100 mg/die di aspirina. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

L'outcome primario è stato di natura composita: tromboembolismo sintomatico, embolia polmonare fatale e non-fatale, e trombosi venosa profonda. Altri outcome di efficacia sono stati: infarto del miocardio, stroke ischemico, embolismo sistemico, trombosi venosa in siti diversi da quelli degli arti inferiori, e morte per tutte le cause. L'outcome primario per la sicurezza del trattamento è consistito nella presenza di sanguinamenti maggiori. Outcome secondari di sicurezza sono stati: sanguinamenti minori, la combinazione di sanguinamenti maggiori e minori, sanguinamenti minori che hanno portato all'interruzione dello studio per un periodo superiore ai 14 giorni. Sono stati considerati sanguinamenti maggiori quelli che hanno diminuito di 2 g/dl i livelli di emoglobina, che hanno richiesto la trasfusione di almeno 2 unità di sangue, o che hanno contribuito alla morte del paziente. I pazienti sono stati visitati o contattati telefonicamente ai giorni 30, 90, 180, 270 e 360. Inoltre, sono stati visitati/contattati 30 giorni dopo la sospensione dello studio. Tutti i pazienti che hanno interrotto il trattamento prima del termine dello studio sono stati seguiti per tutto il periodo durante il quale sarebbero stati seguiti se non avessero interrotto il trattamento.

Tra marzo 2014 e marzo 2016 sono stati arruolati 3396 pazienti da 244 siti in 31 Paesi. Trentuno pazienti non hanno ricevuto il farmaco e quindi sono stati esclusi dall'analisi finale che ha interessato 3365 pazienti. Le caratteristiche dei pazienti sono risultate simili nei 3 gruppi alla baseline.

L'1,5% e 1,2% dei pazienti trattati con 20 mg/die (gruppo 1) e 10 mg/die (gruppo 2) di rivaroxaban hanno avuto un evento ricompreso negli outcome primari. L'4,4% dei pazienti trattati con aspirina (gruppo 3) hanno avuto un evento ricompreso negli outcome primari. In particolare, sono morti per tromboembolismo 2 pazienti del gruppo 1, nessuno del gruppo 2 e 2 del gruppo 3. Ciascuno dei gruppi trattati con rivaroxaban è risultato superiore al gruppo

trattato con aspirina (HR 0,34, CI 0,20-0,59 e HR 0,26, CI 0,14-0,47; $p < 0,001$ per il gruppo 1 e 2 rispettivamente). Al contrario non è stata osservata una differenza significativa tra le 2 dosi di rivaroxaban. Risultati simili sono stati osservati per gli altri outcome di efficacia.

Con l'aspirina, la frequenza di tromboembolismo è stata del 3,6% nei pazienti nei quali il primo evento tromboembolico era stato precipitato da un intervento chirurgico o dal ricovero e del 5,6% in quelli in cui il primo evento tromboembolico era di natura idiopatica. La frequenza di tromboembolismo nei pazienti del gruppo 1 è stata del 1,4% (causa nota) e del 1,8% (idiopatico) e nei pazienti del gruppo 2 è stata dello 0,9% (causa nota) e del 1,5% (idiopatico). Per quanto riguarda la sicurezza dei trattamenti, sanguinamento maggiore è stato osservato nello 0,5% e 0,4% nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 e 10 mg/die e 0,3% nei pazienti trattati con aspirina. Sanguinamento minore è stato osservato nel 2,7% e 2,0% nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 e 10 mg/die e nel 1,8% nei pazienti trattati con aspirina. Risultati simili sono stati osservati per gli altri outcome relativi alla sicurezza. Sanguinamento minore associato all'interruzione dello studio per più di 14 giorni è stato osservato nel 1,5% e 1,1% nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 e 10 mg/die e nel 1,1% nei pazienti trattati con aspirina.

Infarto del miocardio, stroke o embolia sistemica sono stati osservati nello 0,3% e 0,4% dei pazienti trattati con rivaroxaban 20 e 10 mg/die e nello 0,6% nei pazienti trattati con aspirina. La morte per qualsiasi causa è stata osservata nello 0,7% e 0,2% dei pazienti trattati con rivaroxaban 20 e 10 mg/die e nello 0,6% nei pazienti trattati con aspirina. La frequenza di eventi avversi è stata simile nei 3 gruppi. Durante i 30 giorni di follow-up dopo la fine del trattamento, un evento tromboembolico è stato osservato nello 0,2% e 0,4% dei pazienti trattati con rivaroxaban 20 e 10 mg/die e nello 0,6% nei pazienti trattati con aspirina.

Dunque, il rivaroxaban riduce il rischio relativo di ricorrenza del tromboembolismo, sia nei pazienti con tromboembolismo precipitato da causa nota sia in quelli con tromboembolismo idiopatico in modo più efficace dell'aspirina senza dare un aumentato rischio di sanguinamento. La prevenzione della ricorrenza dell'embolia polmonare è particolarmente importante, perché dimezza il rischio di morte a 30 giorni.

Secondo gli autori, lo studio ha numerose limitazioni. Prima di queste, il fatto che i pazienti che presentavano una chiara indicazione per un trattamento a lungo termine con dosi terapeutiche di anticoagulanti sono state esclusi. Dunque lo studio non risponde alla domanda se una dose di 10 mg/die di rivaroxaban è sufficiente anche in questi pazienti. Secondo, lo studio è durato solo 12 mesi. Per cui non è possibile sapere se il trattamento è efficace anche in seguito a trattamenti più lunghi. Terzo, il numero di pazienti arruolati non era sufficiente per dimostrare la non inferiorità della dose di 10 mg/die rispetto alla dose di 20 mg/die.

In conclusione, nei pazienti con tromboembolismo in cui l'indicazione per un prolungamento della profilassi tromboembolica è incerta, il trattamento profilattico con rivaroxaban (10 e 20 mg/die) è più efficace del trattamento con cardioaspirina. D'altra parte, i due trattamenti hanno un rischio simile di sanguinamento.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dalla Bayer Pharmaceuticals. Numerosi autori hanno ricevuto finanziamenti dalla Bayer e altre case farmaceutiche per consulenze e conferenze. Cinque autori sono dipendenti della Bayer.

Parole chiave: tromboembolismo venoso, rivaroxaban, aspirina, EINSTEIN CHOICE

Riferimenti bibliografici

Weitz JI et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017 Mar 30;376(13):1211-1222,

Impiego delle erbe medicinali nel trattamento di patologie cardiovascolari

A cura della Dott.ssa Lara Testai

Circa il 25% dei medicinali attualmente commercializzati derivano dalle piante utilizzate nella medicina tradizionale, ed è stato osservato che 1 persona su 5 negli Stati Uniti assumerà

integratori alimentari a base di derivati vegetali almeno una volta nell'arco della propria vita; queste proporzioni sono ancora più alte nei Paesi in via di sviluppo, per le difficoltà ad acquistare farmaci convenzionali.

La medicina cardiovascolare ha fatto ricorso a molti farmaci provenienti dal regno vegetale, in virtù di fondate review sistematiche che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza, facendole diventare delle pietre angolari nel trattamento di patologie cardiovascolari. Ne sono esempio la digossina e digitossina ottenute dalla *Digitalis lanata* e *purpurea*, la reserpina ottenuta dalla *Rauwolfia serpentina*, l'acido acetilsalicilico ottenuto dalla corteccia di salice.

Considerando che il regno vegetale può rappresentare una fonte importante di medicinali da impiegare nel trattamento di diverse patologie cardiovascolari, gli autori di questa review hanno riassunto le evidenze disponibili di efficacia per le erbe medicinali più comunemente consigliate in ambito cardiovascolare, discutendo anche sulla loro sicurezza di impiego.

Gli autori hanno selezionato le erbe medicinali con una possibile indicazione per il trattamento di una o più condizioni cardiovascolari tra: ipertensione, scompenso cardiaco, patologie coronariche, dislipidemia, patologie tromboemboliche e patologie alle arterie periferiche; in totale sono state analizzate 10 erbe medicinali, che qui di seguito vengono riassunte in ordine alfabetico.

-AGLIO, è noto per le sue proprietà preventive in ambito cardiovascolare, come nelle infezioni e nel cancro. In particolare si assegna all'aglio la capacità di ridurre la pressione sanguigna, i valori del colesterolo e inibire l'aggregazione piastrinica. Tali effetti vengono confermati dagli studi pre-clinici e si ipotizza che siano legati alla sua capacità di liberare solfuro d'idrogeno (H₂S) e di aumentare la liberazione di ossido nitrico (NO) endoteliale. Realmente, effetti sui valori pressori sono stati documentati da diversi trials clinici, senza tuttavia riportare influenze significative sui parametri ematici di glicemia e colesterolo.

-ASIAN GINSENG, usato come adattogeno ed etichettato anche come antiipertensivo, ipolipemizzante ed ipoglicemizzante. I risultati pre-clinici confermano i benefici cardiovascolari, infatti è stato dimostrato che i ginsenosidi sono responsabili dell'aumentata biosintesi di NO; tuttavia una recente meta-analisi, che prende in esame 17 trials clinici randomizzati, non evidenzia significativi effetti sui valori pressori e sui markers ematici di glicemia; sebbene emerga un marcato miglioramento di diversi outcome secondari, quali: glicemia a digiuno, insulina post-prandiale, resistenza all'insulina e lipidemia. E' stato anche dimostrato che asian ginseng è un induttore del citocromo P450 e quindi è prevedibile che contribuisca a ridurre la biodisponibilità di farmaci co-assunti, quali il warfarin ad esempio.

-ASTRAGALUS, è impiegato nelle patologie da raffreddamento come immunostimolante, ma è stato proposto anche per il trattamento dello scompenso del miocardio e delle coronaropatie. Dall'analisi degli studi pre-clinici tali effetti positivi a livello cardiovascolare sono imputati alla presenza di agenti anti-ossidanti e anti-infiammatori; tuttavia al momento l'analisi dei trials clinici disponibili non permette di stabilirne l'efficacia, visto che nessuno di quelli pubblicati è redatto in lingua inglese.

-BIANCOSPINO, etichettato per il trattamento di diverse patologie cardiovascolari, dallo scompenso cardiaco all'iperlipidemia fino alle aritmie cardiache. L'investigazione sperimentale ha permesso di mettere in luce diversi possibili target d'azione per giustificare la pleora di attività ipotizzate. Attraverso un meccanismo simile agli antiaritmici di classe III potrebbe esercitare gli effetti antiaritmici, l'effetto vasodilatatorio potrebbe essere imputato all'azione sulla biosintesi di NO e all'azione ACE-inibitoria; infine, gli effetti anti-aterosclerotici potrebbero essere spiegati con l'effetto positivo sulla disfunzione endoteliale. Sfortunatamente, accanto alle numerose evidenze pre-cliniche, al momento esistono ancora poche evidenze cliniche, sebbene siano stati dimostrati effetti significativi su valori di pressione sanguigna, specialmente diastolica.

-CARDO MARIANO, impiegato principalmente come rimedio per i disordini epatici e della cistefellea, ma recentemente sono stati ipotizzati anche effetti positivi in patologie cardiovascolari. I meccanismi responsabili degli effetti cardio-protettivi nei confronti del danno da ischemia-riperfusion sono correlati con la capacità di mimare il processo di pre-condizionamento ischemico. Dal punto di vista delle evidenze cliniche, una recente meta-analisi dimostra gli effetti significativi sulla riduzione dell'emoglobina glicata, suggerendo effetti preventivi sul diabete mellito di tipo II.

-GINKGO, usato per il trattamento delle malattie dell'apparato respiratorio e per migliorare le capacità di apprendimento e memoria, viene tenuto in considerazione anche per la sua efficacia nel trattamento delle malattie coronariche. Dagli studi pre-clinici emerge che i ginkgolidi, i bilobalidi ed i flavonoidi sono responsabili degli effetti farmacologici osservati e legati all'azione ACE-inibitoria e al miglioramento del rilascio di NO endoteliale. Comunque a fronte di queste evidenze sperimentali, in nessun trials clinico gli effetti cardiovascolari sono stati dimostrati; anzi gli studi di sicurezza evidenziano un alto rischio di sanguinamento associato all'effetto antiaggregante piastrinico.

-OLIO DI SEMI DI LINO, noto per le proprietà lassative derivanti dall'alto contenuto di fibre solubili ed insolubili, è molto ricco anche di lignani, dotati di attività estrogeno-like e di acido alfa-linolenico (omega 3). La presenza di queste tre classi di costituenti vegetali giustifica gli effetti benefici a livello cardiovascolare, che vengono osservati negli studi pre-clinici. Una meta-analisi condotta su 11 trials clinici e oltre 1000 pazienti dimostra che l'olio di semi di lino è capace di ridurre leggermente ma in modo significativo i valori di pressione sanguigna, sia sistolica che diastolica; senza variazione significativa dei parametri lipidici. Dal punto di vista della sicurezza d'uso, l'olio di semi di lino è ben tollerato, l'unico effetto avverso comune è rappresentato dalla diarrea provocato dall'alto contenuto di fibre.

-SOJA, consigliata per ridurre i valori di colesterolo e la pressione sanguigna. Gli effetti benefici della soja sono imputati principalmente agli isoflavoni, altamente presenti nel legume. Nel 1999 la FDA ha approvato il seguente claim: 25 g di proteine della soja al giorno, come parte di una dieta a basso contenuto di grassi e colesterolo, può contribuire a ridurre il rischio di patologie cardiovascolari. A conferma, un intake di circa 50g/giorno di proteine della soja è responsabile dell'abbassamento dei livelli di LDL e un'analisi recente condotta dall'EFSA supporta tale osservazione. Attualmente sussistono dubbi circa la sicurezza d'uso della soja, infatti si ipotizza che agli alti dosaggi ai quali si osservano gli effetti benefici detti sopra potrebbe corrispondere un aumentato rischio di iperplasia endometriale, cancro al seno, disfunzione della tiroide ed infertilità maschile, ancora da accertare.

-TE' VERDE, è proposto nell'ambito cardiovascolare per ridurre i valori di colesterolo e migliorare il controllo della glicemia. Diversi studi osservazionali dimostrano che un intake di tè verde riduce la morbilità e mortalità per patologie cardiovascolari, e una review sistematica pubblicata su Cochrane analizza 11 trials clinici in cui si osserva una riduzione significativa dei valori di colesterolo, LDL e dei valori di pressione sistolica e diastolica. D'altra parte è stato anche pubblicato che il regolare consumo di tè verde riduce il rischio di diabete mellito di tipo II, ma nessun trial clinico al momento conferma questo dato epidemiologico. Questo prodotto erbale è complessivamente sicuro, sebbene siano state ritrovate piccole quantità di vitamina K, che potrebbero influenzare l'effetto di agenti anticoagulanti.

-UVA, il suo estratto è comunemente consigliato per il trattamento di molte patologie cardiovascolari. Gli studi pre-clinici dimostrano gli effetti antiaggreganti piastrinici e li imputano soprattutto alla componente polifenolica, rappresentata da resveratrolo, particolarmente presente nella buccia e proantocianidine complessate presenti nel seme. Una meta-analisi di 9 trials clinici, condotti su un totale di 390 pazienti, dimostra che l'estratto di uva è capace di abbassare leggermente ma significativamente i valori di pressione sistolica, dato confermato anche in un più recente trial clinico durato 6 settimane; tuttavia nessuna variazione dei valori di colesterolo e lipidi è stata rilevata. Sebbene gli studi disponibili supportino le speculazioni fatte negli studi pre-clinici, si attendono ulteriori evidenze prima di approvare l'impiego dell'estratto di uva nel trattamento delle patologie cardiovascolari.

In conclusione, a fronte di fondate evidenze sperimentali di efficacia delle erbe medicinali analizzate dagli autori, emerge che molto spesso mancano solide conferme dai trials clinici randomizzati, creando quindi una scissione tra dimostrazione pre-clinica di efficacia e reale valore traslazionale nel trattamento delle patologie cardiovascolari

Alla base di tale difficoltà di interpretazione possono esserci diversi fattori, uno di questi la bassa qualità dei trials clinici disponibili, un altro fattore è rappresentato dalla possibilità di contaminazione e/o sofisticazione del campione vegetale e infine da eventuali effetti indesiderati o interazioni di natura farmacocinetica o farmacodinamica che possono comparire quando tali prodotti vengono somministrati nell'uomo.

Parole chiave: erbe medicinali, patologie cardiovascolari, efficacia, sicurezza.

Fonte bibliografica: Herbal Medications in Cardiovascular Medicine. Liperoti R, Vetrano DL, Bernabei R, Onder G. J Am Coll Cardiol. 2017 Mar 7;69(9):1188-1199.

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) |

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
