



Newsletter numero 214 dell' 01.07.2017

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

- Posizionamento dell'ustekinumab nel morbo di Crohn: dalle evidenze cliniche alla pratica real world
- Cannabidiolo per il trattamento delle crisi epilettiche farmaco-resistenti nella sindrome di Dravet: risultati di uno studio clinico
- Efficacia e sicurezza di una compressa masticabile di metilfenidato a rilascio prolungato nei bambini con sindrome da deficit di attenzione e iperattività
- Sicurezza e tollerabilità dello switch da cangrelor a ticagrelor in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo
- Dati dalla pratica clinica quotidiana sulle potenziali interazioni farmacologiche in pazienti con epatite cronica C esposti agli antivirali ad azione diretta (DAA)
- Incidenza e mortalità associata a sviluppo di tumori secondari in pazienti con leucemia mieloide cronica in trattamento con imatinib
- Rischio cardiovascolare e controllo dell'ipertensione in Italia. Dati dal World Hypertension Day 2015
- Studio osservazionale prospettico post-marketing: Efficacia e persistenza al trattamento con tafluprost per il glaucoma e l'ipertensione oculare

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Apparato PainVision® per la valutazione dell'efficacia della radiofrequenza pulsata in combinazione a terapia farmacologica per il trattamento della neuralgia postterpetica e la correlazione tra le misurazione
- Efficacia di un sistema a rilascio mirato di farmaco in bolo al bisogno per il dolore cronico

Posizionamento dell'ustekinumab nel morbo di Crohn: dalle evidenze cliniche alla pratica real world

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il morbo di Crohn (*Crohn's disease*, CD) è un disturbo infiammatorio cronico del tratto gastrointestinale, caratterizzato da infiammazione transmurale, da un pattern discontinuo di distribuzione, da una tendenza a formare zone fibrotiche e da periodi di attività della malattia alternati a periodi di remissione. Anche se in genere colpisce i tratti dell'ileo distale, la regione ileo-cecale, il colon e la regione perianale, può colpire qualsiasi segmento del tratto digestivo.

I trattamenti farmacologici disponibili per il CD comprendono steroidi, immunosoppressori e terapie biologiche, ossia gli antagonisti del TNF (adalimumab, certolizumab pegol e infliximab) e gli anticorpi anti-integrine (natalizumab e vedolizumab); tuttavia una proporzione considerevole di pazienti affetti da CD soffre di sintomi continui e/o infiammazione, condizioni che spesso portano a disabilità, deterioramento della qualità della vita e necessità di chirurgia intestinale.

L'ustekinumab è un nuovo anticorpo monoclonale il cui target è la sub-unità p40 dell'interleuchina-12 (IL-12) e dell'interleuchina-23 (IL-23), proteine che regolano il sistema immunitario e le patologie infiammatorie immuno-mediate. L'ustekinumab recentemente è stato approvato dall'EMA, dalla FDA e dalla *Health Canada*, per il trattamento di: pazienti adulti con CD moderato e grave che hanno avuto una risposta inadeguata o una riduzione di risposta alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNF; pazienti che sono stati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNF; pazienti che riportano controindicazioni mediche per tali terapie.

Tuttavia, il ruolo dell'ustekinumab nel trattamento del CD non è ancora del tutto chiaro. Il suo posizionamento richiede un'attenta analisi del profilo di sicurezza e di efficacia del farmaco.

Gli autori hanno esaminato le evidenze cliniche sull'utilizzo di ustekinumab nel morbo di Crohn, in modo sistematico, per ottenere informazioni su come questo nuovo farmaco biologico possa essere integrato nella pratica clinica.

Il primo studio clinico inerente l'efficacia clinica dell'ustekinumab nel trattamento del CD da moderato a grave è stato uno studio di fase 2a condotto in pazienti che avevano o non avevano ricevuto terapia anti-TNF.

L'*endpoint* primario (ovvero, la risposta clinica alla settimana 8, definita come riduzione di almeno il 25% e 70 punti dell'indice di attività di CD [CDAI] dal livello basale) non è stato raggiunto, tuttavia, in un sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con infliximab, è stato osservato in 8 settimane un tasso di risposta clinico più elevato.

Successivamente, un altro studio di fase 2b è stato condotto su un gruppo di pazienti adulti affetti da CD moderato o grave, resistente al trattamento anti-TNF. Alla sesta settimana di trattamento, il 36,6%, il 34,1% e il 39,7% dei pazienti trattati con 1, 3 e 6 mg/kg di ustekinumab ha raggiunto l'*endpoint* primario (ossia una risposta clinica definita come una diminuzione ≥ 100 punti del punteggio CDAI dal basale o CDAI < 150 per i pazienti con punteggio basale ≤ 248) rispetto al 23,5% nel gruppo placebo ($p = 0,005$).

Dopo questi studi di fase 2 sono stati condotti tre studi clinici di fase 3 (programma UNITI).

UNITI-1 ha valutando l'efficacia e la sicurezza di ustekinumab per il CD moderatamente o gravemente attivo in pazienti che non avevano risposto o erano intolleranti a uno o più agenti anti-TNF.

L'*endpoint* primario era la risposta clinica alla sesta settimana (definita come una diminuzione ≥ 100 punti del punteggio CDAI dal basale o come CDAI < 150 per i pazienti con punteggio di base ≤ 248). I risultati sono stati favorevoli per l'ustekinumab: la risposta clinica alla settimana 6 è stata osservata nel 33,7% dei pazienti trattati con 6 mg e nel 34,3% dei pazienti trattati con 130 mg, rispetto al 21,5% nel gruppo placebo.

UNITI-2 ha valutando l'efficacia e la sicurezza di ustekinumab somministrato specificamente in pazienti con CD moderatamente a gravemente attivo, che avevano precedentemente fallito i trattamenti convenzionali (cioè i corticosteroidi e/o immunomodulatori) esposti o no ad agenti anti-TNF, ma ottenendo risultati da tale terapia biologica.

Nello studio UNITI-2, un più elevato gruppo di pazienti assegnati a ustekinumab 130 mg (51,7%) e 6 mg/ kg (55,5%) ha raggiunto l'*endpoint* primario alla settimana 6 (risposta clinica definita come in UNITI-1) rispetto a 28,7 % del gruppo placebo.

Un ulteriore studio di mantenimento (IM-UNITI) è stato condotto per 44 settimane, e ha valutato due regimi di ustekinumab in pazienti che hanno risposto alla terapia con ustekinumab negli studi UNITI-1 e UNITI-2.

Alla settimana 44, una percentuale più elevata di pazienti nei gruppi trattati con ustekinumab era in remissione clinica (punteggio CDAI <150, *endpoint* primario) rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Riguardo gli agenti biologici ci sono sempre state preoccupazioni di sicurezza, in particolare sul rischio di insorgenza di infezioni e neoplasie, ma il farmaco sembra essere sicuro.

I tassi di insorgenza di eventi avversi, eventi avversi gravi, infezioni, infezioni gravi e reazioni del sito di somministrazione riportate nei trial randomizzati, controllati con placebo, di ustekinumab nel CD sembrano essere paragonabili in tutti i gruppi di trattamento e placebo.

D'altra parte, resta incerto se l'ustekinumab possa essere associato ad un aumento del rischio di sviluppare malignità.

A proposito invece dell'immunogenicità, nello studio di fase 2a, non sono stati identificati anticorpi anti-ustekinumab nei campioni prelevati da 99 partecipanti. In quello di fase 2b, anticorpi anti-ustekinumab sono stati rilevati in tre (0,7%) di 427 pazienti esposti al farmaco alla settimana 36. Allo stesso modo, solo due pazienti (0,2%), che avevano ricevuto ustekinumab 130 mg negli studi UNITI-1 e UNITI-2, sono risultati positivi per gli anticorpi anti-ustekinumab, mentre hanno sviluppato immunogenicità 27 di 1154 pazienti (2,3%) nello studio IM-UNITI alla settimana 44.

Diversi autori hanno valutato l'impatto *real world* dell'ustekinumab.

Uno studio di coorte retrospettivo ha dimostrato che l'ustekinumab è efficace nell'ottenere risultati clinici, endoscopici e radiografici a breve e lungo termine in pazienti non rispondenti agli steroidi, ottenendo inoltre risultati di remissione del CD in soggetti che non avevano risposto alle terapie con agenti biologici. A 3 mesi la risposta clinica è stata raggiunta nel 39% e la remissione nel 15% dei pazienti. A 6 mesi la risposta clinica è stata raggiunta nel 60% e la remissione nel 25% dei pazienti. A 12 mesi, la risposta clinica è stata raggiunta nel 60% e la remissione nel 28% dei pazienti. È stato inoltre riscontrato che l'ustekinumab sia ragionevolmente sicuro.

Un altro studio retrospettivo ha analizzato 116 pazienti con CD in cui la risposta clinica dopo la somministrazione con ustekinumab è stata raggiunta nell'84% dei casi.

Uno studio retrospettivo osservazionale sviluppato da Wils e collaboratori ha dimostrato che entro 3 mesi dalla somministrazione di ustekinumab, il 65% dei pazienti ha riscontrato un beneficio clinico e che il trattamento era generalmente sicuro.

In un altro studio, nel 46% dei pazienti è stata conseguita una risposta clinica e il 35% dei pazienti ha ottenuto una remissione della malattia.

Infine un'analisi retrospettiva ha riportato l'esperienza di *real world* dell'uso *off-label* di ustekinumab in 38 pazienti anti-TNF resistenti. Una risposta clinica iniziale è stata ottenuta dal 74% dei pazienti trattati con ustekinumab e la risposta iniziale è stata mantenuta con successo nella maggior parte dei pazienti fino a 12 mesi. Un aumento del dosaggio si è reso necessario nel 48% dei pazienti risultando utile nel 61% di essi.

Per quel che riguarda gli studi di comparazione tra ustekinumab e altri agenti biologici, sono stati condotti solo studi indiretti (con ottimi risultati), tuttavia analisi *head-to-head* sono necessarie per convalidare questi dati.

Gli antagonisti del TNF sono attualmente la terapia biologica di prima linea nella gestione del CD moderato o grave. Per i pazienti non rispondenti, il vantaggio di utilizzare un secondo antagonista del TNF può essere limitato. Senza dubbio, l'ustekinumab sta ampliando la scelta terapeutica per i pazienti che hanno una risposta inadeguata, hanno perso risposta, sono intolleranti o hanno controindicazioni mediche per il trattamento con un antagonista del TNF.

Da notare che l'ustekinumab potrebbe avere vantaggi rispetto agli anticorpi anti-integrine.

Inoltre, l'ustekinumab potrebbe essere utilizzato anche come farmaco biologico di prima linea (prima di antagonisti del TNF) in pazienti che hanno fallito la terapia convenzionale considerando il suo profilo di sicurezza soddisfacente. Tuttavia, questo potenziale può essere gravemente limitato dalle considerazioni di costo.

I dati provenienti da studi randomizzati controllati e studi osservazionali del *real world* mostrano che questo nuovo agente è clinicamente efficace e ragionevolmente sicuro per la gestione di pazienti con morbo di Crohn moderato-grave.

L'ustekinumab è un'opzione attraente per i pazienti che hanno una risposta inadeguata, hanno perso risposta, sono intolleranti o hanno controindicazioni mediche per il trattamento con un antagonista del TNF. Tuttavia, potrebbe anche essere utilizzato come farmaco biologico di prima linea in pazienti che non hanno risposto a terapie convenzionali, anche se il loro costo probabilmente sarebbe una barriera significativa.

Parole chiave: Ustekinumab, Morbo di Crohn, Review

Conflitti d'interesse: SD ha svolto funzioni di speaker, consulente e membro consigliere per Abbvie, Allergan, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Celltrion, Ferring, Hospira, Johnson & Johnson, Merck, MSD, Takeda, Mundipharma, Pfizer, Sandoz, Tigenix, UCB Pharma e Vifor.

SB non denuncia conflitti di interesse.

LPB ha ricevuto consulenze da Abbvie, Amgen, Biogaran, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Celltrion, Ferring, Forward Pharma, Genentech, H.A.C. Pharma, Hospira, Index Pharmaceuticals, Janssen, Lycera, Merck, Lilly, Mitsubishi, Norgine, Pfizer, Pharmacosmos, Pilège, Samsung Bioepis, Sandoz, Takeda, Therakos, Tillots, UCB Pharma e Vifor. Pharma, Janssen, Merck, Mitsubishi, Norgine, Takeda, Therakos, Tillots e Vifor

Riferimenti bibliografici: Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 2. [Epub ahead of print].

Cannabidiolo per il trattamento delle crisi epilettiche farmaco-resistenti nella sindrome di Dravet: risultati di uno studio clinico

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La sindrome di Dravet è una rara forma genetica di encefalopatia epilettica, a insorgenza precoce, principalmente dovuta a mutazioni associate a perdita di funzione nel gene SCN1A (presente negli interneuroni inibitori e che codifica per la subunità alpha-1 del canale al sodio voltaggio-dipendente). Tale patologia rappresenta un disturbo epilettico infantile complesso, spesso associato a crisi epilettiche non adeguatamente controllate e ad elevata mortalità. Diversi modelli pre-clinici sia in vitro che in vivo hanno dimostrato l'attività del cannabidiolo contro le crisi convulsive. Pertanto, l'efficacia del cannabidiolo è stata valutata in uno studio clinico in aperto condotto su 214 bambini e adolescenti con epilessia farmaco-resistente.

L'obiettivo dello studio di seguito presentato è stato la valutazione dell'efficacia del cannabidiolo come terapia addizionale nel trattamento delle crisi epilettiche farmaco-resistenti in bambini e adolescenti affetti da sindrome di Dravet.

Per tale studio clinico multinazionale randomizzato e controllato con placebo, condotto in doppio cieco, sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 2 e i 18 anni, con consolidata diagnosi di sindrome di Dravet, in trattamento con uno o più farmaci antiepilettici e che avessero avuto 4 o più crisi convulsive nei 28 giorni precedenti l'ingresso nello studio, definito come periodo al basale. Lo studio ha, infatti, compreso un periodo basale di 4 settimane, un periodo di trattamento di 14 settimane (2 settimane di aumento progressivo e 12 settimane di mantenimento della dose), un periodo di riduzione della dose di 10 giorni e un periodo di follow-up di sicurezza di 4 settimane. Durante l'intero periodo di studio, compreso il periodo basale, il regime terapeutico o gli interventi per l'epilessia, inclusi una dieta chetogenica e la stimolazione del nervo vago, non hanno subito alcuna variazione. I pazienti arruolati sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere cannabidiolo o placebo, come terapia addizionale ai loro normali regimi terapeutici antiepilettici. La soluzione orale di cannabidiolo conteneva 100 mg di cannabidiolo per millilitro. La dose è stata aumentata fino a 20 mg per chilogrammo al giorno (o a volume equivalente di placebo) nell'arco di 14 giorni. Tutte le dosi sono state somministrate due volte al giorno. Alla fine del periodo di trattamento, le soluzioni di cannabidiolo e placebo sono state ridotte progressivamente (10% ogni giorno) per un periodo

totale di 10 giorni. Dopo il completamento del processo, tutti i pazienti sarebbero potuti entrare in uno studio in aperto a lungo termine. Ogni giorno, i pazienti o i loro *caregivers*, precedentemente istruiti sulle opportune modalità da adottare, hanno registrato il numero e il tipo di crisi convulsive (tonico, clonico, tonico-clonico o atonico), al fine di valutare l'endpoint primario stabilito, quale la frequenza delle crisi convulsive. Le analisi cliniche di laboratorio sono state eseguite al basale e dopo 2, 4, 8 e 14 settimane del regime di sperimentazione, nonché alla fine del periodo di riduzione per quei pazienti che non sono entrati nello studio in aperto di estensione o che abbiano terminato lo studio anticipatamente. Nello specifico, l'endpoint primario era rappresentato dalla variazione percentuale ($\Delta\%$) a 28 giorni nella frequenza delle crisi convulsive durante il periodo di trattamento di 14 settimane rispetto al periodo basale tra i pazienti che hanno ricevuto cannabidiolo rispetto a quelli trattati con placebo. Gli endpoints secondari sono stati, invece, una valutazione del miglioramento mediante la scala di valutazione *Caregiver Global Impression of Change* (CGIC), basata su tre categorie di miglioramento (leggermente migliorati, migliorati o molto migliorati), tre categorie di peggioramento (leggermente peggiori, peggiori, o molto peggiori) e un'opzione di "nessun cambiamento"; il numero di pazienti con una riduzione della frequenza di crisi convulsive di almeno il 25%, almeno il 50%, almeno il 75% e il 100%; la riduzione della frequenza totale di crisi e la riduzione dei sottotipi di crisi; la durata dei sottotipi di crisi, valutato usando la *Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration* (CGICSD) su una scala a 3 punti (diminuzione, nessuna modifica o aumento della durata media); i disturbi del sonno, valutati su scala numerica da 0 a 10, in cui punteggi maggiori erano associati ad un maggiore disturbo; la variazione del punteggio sulla *Epworth Sleepiness Scale* (range da 0 a 24, in cui i punteggi più alti indicano una maggiore sonnolenza diurna); il punteggio sulla qualità della vita nel questionario dell'epilessia infantile (range da 0 a 100, con punteggi superiori che indicano una migliore funzione); il punteggio standardizzato per età con le *Vineland Adaptive Behavior Scales*, seconda edizione (Vineland-II, range da 20 a 160, con punteggi più alti che indicano un miglior adattamento comportamentale); il numero di ricoveri per epilessia; il numero di pazienti con nuovi tipi di convulsioni non emersi durante il periodo basale; l'uso di farmaci di emergenza. Il profilo di sicurezza del cannabidiolo è stato valutato sulla base del numero, del tipo e della gravità degli eventi avversi, così come sulla base dei punteggi della *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (per i pazienti ≥ 6 anni quando opportuno), nonché sulla valutazione di segni vitali, variabili elettrocardiografiche, variabili di sicurezza di laboratorio e variabili di esami fisici. Tali *endpoints* di sicurezza sono stati monitorati durante ogni visita. Infine la palatabilità dei prodotti sperimentali è stata valutata con una scala di 5 punti, da "piaceva molto" a "non piaceva affatto". In fase di progettazione è stato calcolato che un campione di 100 pazienti randomizzati avrebbe fornito una potenza dell'80% per rilevare una differenza assoluta di 32 punti percentuali tra i gruppi nella valutazione dell'endpoint primario in un'analisi *intent-to-treat*, con una deviazione standard del 56% e un livello di significatività del 5% nel test a due code.

In totale, 120 dei 177 pazienti *screenati* in 23 centri negli Stati Uniti e in Europa sono stati sottoposti a randomizzazione. L'età media dei pazienti era di 9,8 anni (range da 2,3 a 18,4) e il 52% era di sesso maschile. La frequenza di crisi convulsive al basale era una mediana di 13,0 convulsioni al mese. Il 90% dei pazienti (N=108) hanno completato il periodo di trattamento (52 di 61 pazienti [85%] nel gruppo di cannabidiolo e 56 di 59 pazienti [95%] nel gruppo placebo), mentre il restante 10% (N=12 pazienti) si è ritirato dalla sperimentazione prima del completamento (9 nel gruppo cannabidiolo e 3 nel gruppo placebo). Dei 108 pazienti che hanno completato la sperimentazione, 105 sono entrati nello studio di estensione. I pazienti avevano precedentemente ricevuto in media 4,0 farmaci antiepilettici (range da 0 a 26) e stavano assumendo in media 3,0 farmaci (range da 1 a 5). I più comuni sono stati clobazam (65%), valproato (tutte le forme, 59%), stiripentolo (42%), levetiracetam (28%) e topiramato (26%). Il tipo più comune di crisi convulsiva è stato quello tonico-clonico generalizzato in 94 pazienti (78%), seguiti da crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate in 25 pazienti (21%) e altri tipi di convulsioni meno frequenti. In 37 pazienti del gruppo cannabidiolo (61%) e 41 pazienti nel gruppo placebo (69%) sono state segnalate crisi non convulsive. In 114 dei 118 bambini con dati disponibili è stato osservato un ritardo dello sviluppo, descritto come grave o profondo nel 48% (N=56) e lieve o moderato nel 50% (N=58). L'aderenza all'acquisizione di dati è stata simile in entrambi i gruppi (97% per il gruppo cannabidiolo vs 98% per il gruppo placebo durante il periodo di base e 97% vs 96% durante il periodo di

trattamento), così come il numero medio (\pm SD) dei giorni in cui una dose non è stata assunta dal paziente ($0,6\pm 2,1$ nel gruppo di cannabidiolo vs $0,6\pm 2,9$ nel gruppo placebo). Nel gruppo cannabidiolo, è emersa una riduzione dell'endpoint primario (frequenza delle crisi convulsive) da una mediana di 12,4 crisi al mese (range da 3,9 a 1717) al basale a 5,9 crisi (range da 0,0 a 2159) durante l'intero periodo di trattamento, mostrando una variazione media del -38,9% (range interquartile, -69,5 a -4,8) rispetto al basale. Nel gruppo placebo la frequenza media di convulsioni è diminuita da 14,9 (range da 3,7 a 718) a 14,1 (range da 0,9 a 709), mostrando una variazione media del -13,3% (range interquartile, -52,5 a -20,2). La differenza mediana aggiustata nelle crisi convulsive tra il gruppo cannabidiolo e il gruppo placebo è stata di -22,8 punti percentuali (intervallo di confidenza del 95% [IC], -41,1 a -5,4, $P = 0,01$). La differenza a favore del cannabidiolo è stata osservata nel primo mese del periodo di mantenimento, durante il quale il numero medio di crisi convulsive al mese è diminuito da 12,4 a 5,0 nel gruppo cannabidiolo e da 14,9 a 13,0 nel gruppo placebo ($P=0,002$). L'endpoint di riduzione della frequenza di crisi convulsive del 50% o più durante il periodo di trattamento si è verificato nel 43% dei pazienti del gruppo cannabidiolo e nel 27% dei pazienti nel gruppo placebo (odds ratio 2,00, 95%IC 0,93 a 4,30, $P=0,08$). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti nel gruppo cannabidiolo e nessun paziente nel gruppo placebo sono stati esenti da convulsioni ($P=0,08$). Per le convulsioni totali (tutti le differenti tipologie), la frequenza mediana delle crisi epilettiche al mese è diminuita da 24,0 a 13,7 nel gruppo cannabidiolo (riduzione aggiustata 28,6%), contro una diminuzione da 41,5 a 31,1 nel gruppo placebo (riduzione aggiustata 9,0%). La differenza mediana aggiustata tra i gruppi di -19,2 punti percentuali è considerata significativa ($P=0,03$), mentre per la riduzione delle crisi non convulsive, non è emersa alcuna differenza significativa tra i gruppi ($P=0,88$). I farmaci di emergenza sono stati utilizzati da 36 pazienti (59%) nel gruppo cannabidiolo e da 41 pazienti (69%) nel gruppo di controllo. Sulla scala CGIC, 37 dei 60 *caregivers* (62%) nel gruppo di cannabidiolo hanno giudicato la condizione complessiva dei loro bambini migliorata rispetto ai 20 su 58 *caregivers* (34%) nel gruppo placebo ($P=0,02$). Non è emersa alcuna differenza significativa tra i gruppi rispetto ai punteggi attribuiti ai disturbi del sonno riscontrati e alla *Epworth Sleepiness Scale*, suggerendo nessun effetto negativo del cannabidiolo sul sonno. Allo stesso modo non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per la qualità della vita in epilessia infantile e il Vineland-II.

Il 93% dei pazienti nel gruppo cannabidiolo vs il 75% dei pazienti nel gruppo placebo hanno riportato eventi avversi emersi durante il periodo di trattamento. L'89% di tali eventi erano lievi o moderati in gravità (84% nel gruppo cannabidiolo e 95% nel gruppo placebo). Nel gruppo cannabidiolo, il 75% dei pazienti con eventi avversi ha avuto eventi che sono stati considerati correlati al prodotto sperimentale, rispetto al 36% del gruppo placebo. In entrambi i gruppi, il primo evento avverso è stata riportato durante i 14 giorni di progressivo aumento della dose. Gli eventi avversi comuni (frequenza >10%) nel gruppo cannabidiolo sono stati vomito, stanchezza, febbre, infezione delle vie respiratorie superiori, diminuzione dell'appetito, convulsioni, letargia, sonnolenza e diarrea. L'evento avverso più comune è stato la sonnolenza, riportata in 22 pazienti (36%) nel gruppo di cannabidiolo, e di questi 18 erano in trattamento con clobazam, e 6 pazienti (10%) nel gruppo placebo, di cui 5 in trattamento con clozabam. A causa degli eventi avversi in 10 pazienti del gruppo cannabidiolo è stata necessaria una riduzione della dose, che ha condotto a risoluzione completa degli stessi per 8 pazienti, parziale per 1, mentre per il rimanente paziente non è stata affatto risolutiva. Inoltre, gli eventi avversi hanno condotto 8 pazienti del gruppo trattato con cannabidiolo all'interruzione precoce dello studio rispetto a 1 nel gruppo placebo. Eventi avversi gravi sono stati riportati in 10 pazienti nel gruppo cannabidiolo e 3 nel gruppo placebo. Lo *status* epilettico è stato riportato in 3 pazienti nel gruppo cannabidiolo e 3 nel gruppo placebo; nessuno di questi eventi ha portato al ritiro dallo studio, e nessuno è stato considerato correlato al prodotto sperimentale. Inoltre, sono stati riportati incrementi nei livelli degli enzimi epatici in 12 pazienti nel gruppo trattato con cannabidiolo, rispetto ad un solo paziente del gruppo placebo. Di questi 12 pazienti, 3 hanno interrotto lo studio (livelli di alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi > 3 volte il limite superiore dei normali range di riferimento), mentre negli altri 9 i livelli degli enzimi sono ritornati a valori normali durante il trattamento con cannabidiolo. Tutti questi pazienti assumevano valproato. Non sono emersi altri cambiamenti clinicamente significativi in termini di sicurezza clinica di laboratorio, né alcun decesso o caso

di ideazione suicida, in base alla *Columbia Suicidal Severity Rating Scale*, nei 77 pazienti che hanno completato il questionario.

Questo studio ha dimostrato che il cannabidiolo riduce la frequenza delle crisi convulsive, in periodo di 14 settimane, in bambini e adolescenti con sindrome di Dravet, come terapia addizionale ai trattamenti antiepilettici usuali. Tuttavia, tale trattamento farmacologico è associato ad eventi avversi, soprattutto derivanti da fenomeni di interazione con altri farmaci antiepilettici, quali sonnolenza, perdita di appetito, diarrea ed aumento transitorio dei livelli di enzimi epatici (quest'ultimo in associazione ad acido valproico).

Ulteriori dati sono, pertanto, necessari per valutare l'efficacia a lungo termine e la sicurezza del cannabidiolo nel trattamento della sindrome di Dravet.

Nell'**editoriale di accompagnamento**, Berkovic SF ha sottolineato il particolare interesse che ad oggi vi è sull'impiego della Cannabis terapeutica nel trattamento dell'epilessia. Vi sono approssimativamente un centinaio di cannabinoidi nella specie *Cannabis sativa*, di cui i più studiati sono il tetraidrocannabinolo (THC), che è allucinogeno, e il cannabidiolo, che non lo è. Sebbene le preparazioni contenenti THC sono indicate in caso di dolore, sclerosi multipla o nausea post-operatoria, evidenze pre-cliniche e limitati dati clinici suggeriscono che il cannabidiolo, senza THC, è il trattamento di scelta per l'epilessia. Poiché evidenze conclusive sono mancanti, lo studio clinico, randomizzato controllato e in doppio cieco, ben condotto da Devinsky et al., trova il benvenuto nella comunità scientifica. E' pur vero, secondo Berkovic, che nel campo dell'encefalopatie su base genetica, inclusa la sindrome di Dravet, si auspica per terapie "di precisione", cioè target specifiche e, in tale ottica, il cannabidiolo non rappresenta un trattamento "di precisione" per questa sindrome. Ad ogni modo, tale studio rappresenta l'inizio di robuste evidenze relative all'uso del cannabidiolo nell'epilessia, ma richiede ulteriori studi, al fine di stabilire se il cannabidiolo può essere impiegato in altre sindromi di natura epilettica associate al bambino ma anche negli adulti.

Parole chiave: cannabidiolo, sindrome di Dravet, crisi convulsive, studio clinico

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da GW Pharmaceuticals. Alcuni autori hanno, inoltre, dichiarato di aver ricevuto un supporto (grants, fees, honoraria, etc) da parte di alcune aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-2020.

Editoriale: Samuel F. Berkovic. Cannabinoids for Epilepsy — Real Data, at Last. *N Engl J Med.* 2017; 376(21):2075-2076.

Efficacia e sicurezza di una compressa masticabile di metilfenidato a rilascio prolungato nei bambini con sindrome da deficit di attenzione e iperattività

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

Il compendio diagnostico e statistico delle malattie mentali, 5° edizione, definisce la cosiddetta sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) come una condizione persistente di mancanza di attenzione e/o iperattività-impulsività che interferisce con lo sviluppo. Quando non curata, questa malattia può causare depressione, ansia, suicidio ed altre condizioni negative che possono perturbare la crescita e la sfera sociale durante l'infanzia e l'adolescenza, generando problemi a livello familiare e scolastico. Lo standard di cura dell'ADHD approvato dalla FDA è rappresentato dalla combinazione di metilfenidato (MPH) e psico-stimolanti anfetamino-simili. Frequentemente però bambini ed adolescenti non riescono ad aderire al regime terapeutico, non solo per mancanza di efficacia del trattamento o effetti collaterali, ma anche per rifiuto di terapia e difficoltà di deglutizione. Diverse formulazioni che potrebbero essere assunte dai soggetti non in grado di ingerire le pillole si basano sull'utilizzo di capsule che possono aprirsi e rilasciare il contenuto all'esterno, ma questa soluzione potrebbe causare

problemi legati al sovra- o sotto-dosaggio. Sono state quindi sviluppate nuove formulazioni di MPH, inizialmente come compresse a rilascio immediato e poi a rilascio prolungato, molte delle quali sono disponibili in commercio.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità di una compressa masticabile di MPH a rilascio prolungato (MPH ERCT) assunta 20-60 mg una volta al giorno in bambini di età 6-12 anni affetti da ADHD.

Questo studio di fase 3 è stato condotto in USA tra luglio e ottobre 2012, in accordo con le linee guida per la buona pratica clinica (International Council for Harmonisation 1998) e con il consenso informato dei genitori. I soggetti inclusi nello studio erano maschi e femmine di età 6-12 anni ($n=90$) con una diagnosi psichiatrica di ADHD e che necessitavano di un trattamento farmacologico. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti che riportavano in quel momento una diagnosi psichiatrica primaria di disturbo di ansia grave, di condotta, di alimentazione, di depressione maggiore, pervasivo dello sviluppo, ossessivo-compulsivo, bipolare o altri disturbi psichiatrici. Sono stati esclusi anche: i soggetti che erano affetti da una malattia di rilevanza clinica significativa; i soggetti che facevano uso illecito di sostanze; i soggetti con storia di ipersensibilità o mancanza di risposta a MPH.

Lo studio ha previsto un periodo di trattamento di *dose-optimization* in aperto di 6 settimane seguito da un periodo di 1 settimana in doppio-cieco, randomizzato e controllato vs placebo. Durante il periodo in aperto, i pazienti hanno ricevuto MPH ERCT inizialmente a 20mg una volta al giorno ma ad intervalli settimanali la dose poteva essere aumentata fino a un massimo di 60mg al giorno o diminuita, in base al giudizio clinico dell'investigatore, considerando tutte le informazioni su efficacia e tollerabilità. Alla fine di tale periodo i soggetti sono stati selezionati a random per ricevere MPH ERCT (20-60 mg al giorno) o placebo per una settimana.

Dopo la settimana in doppio-cieco, i sintomi di ADHD sono stati valutati durante la sessione in classe di laboratorio utilizzando i metodi *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn e Pelham (SKAMP)* e *permanent product measure of performance (PERMP)*, condotti prima della somministrazione del farmaco e 0.75, 2, 4, 8, 10, 12 e 13 ore dopo.

L'*end-point* primario di efficacia per lo studio è stato determinato dalla media degli *SKAMP-Combined scores* dopo la somministrazione del farmaco, durante la visita 9 (giorno della valutazione sulla classe).

La scala SKAMP valuta su 13 elementi il livello di indebolimento dei comportamenti osservati nella classe, in cui ogni elemento viene valutato su una scala di 7 punti (0-6).

Gli *end-points* secondari sono stati l'inizio e la durata dell'efficacia clinica di MPH ERCT rispetto al placebo, basandosi sugli *SKAMP-Combined scores* ottenuti ad ogni *time point* durante la sessione in classe di laboratorio.

Altri *end-point* di efficacia basati sui criteri SKAMP sono stati lo *score* di attenzione SKAMP (totale di elementi 1-4), lo *SKAMP-Deportment subscale score* (totale di elementi 5-8) alla visita 9, e gli *scores PERMP* alla visita 9.

La scala PERMP è un test matematico che serve per misurare la capacità del bambino di affrontare un lavoro scritto da seduto, ed è stato valutato sul numero totale di problemi.

Le valutazioni di sicurezza comprendevano: incidenza di eventi avversi (AEs); test clinici di laboratorio; esami fisici e valutazione dei segni vitali; elettrocardiogramma; la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)* [Posner et al. 2011].

Dei 90 soggetti inclusi nello studio, 4 sono usciti durante il periodo in aperto e 86 sono stati assegnati a random al trattamento (42 con MPH ERCT e 44 con placebo).

I risultati ottenuti hanno mostrato che il trattamento con MPH ERCT era in grado di ridurre in maniera significativa i sintomi di ADHD rispetto al placebo, in base a quanto riportato dall'*end-point* primario d'efficacia. Gli *SKAMP-Combined scores* alla visita 9 risultavano essere più bassi nei pazienti trattati con MPH ERCT rispetto a quelli trattati con placebo (media delle differenze LS [intervallo di confidenza del 95%], -7.0 [-10.9, -3.1]; $p<0.001$).

Secondo quanto riportato dagli *end-points* secondari su inizio e durata dell'efficacia di MPH ERCT, sono state osservate differenze significative negli *SKAMP-Combined scores* da 2 ore fino a 8 ore dopo la somministrazione ($p<0.001$ a 2,4 e 8 ore).

Sono state evidenziate differenze significative anche nel numero totale di problemi attesi e corretti secondo la scala PERMP tra il gruppo trattato con MPH ERCT e quello trattato con placebo da 0.75 ore fino a 8 ore dopo la somministrazione ($p\leq 0.049$). Il numero totale di

problemi attesi PERMP dopo la somministrazione è risultato significativamente maggiore nei soggetti trattati con MPH ERCT (media delle differenze LS [intervallo di confidenza del 95%], 24.5 [4.4, 44.7]; $p=0.017$).

Gli AEs comuni nel periodo in aperto ($\geq 5\%$) sono stati: calo dell'appetito; dolore addominale; umore altalenante; irritabilità; insonnia; infezioni del tratto respiratorio superiore (l'unico AE riportato da più di un soggetto trattato con MPH ERCT nel periodo in doppio-cieco); mal di testa.

Non sono stati riportati intenzioni o comportamenti da suicidio secondo la scala C-SSRS.

I risultati di questo studio hanno mostrato che il trattamento di soggetti affetti da ADHD con MPH ERCT (20-60mg) migliora i sintomi della malattia rispetto alla somministrazione di placebo, a 2 ore fino ad un massimo di 8 ore dopo la somministrazione. Inoltre MPH ERCT ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

Parole chiave: MPH ERCT, ADHD,

Conflitto di interessi: Sharon Wigal riceve attualmente o ha ricevuto in passato sostegno di ricerca, ha lavorato come consulente, è stata un membro del consiglio consultivo e ha lavorato come speaker per Addrenex Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company, Forest Pharmaceuticals, McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, NextWave Pharmaceuticals, Shionogi, Shire US, Sunovion, Taisho Pharmaceutical, Tris Pharma. Ann Childress riceve attualmente o ha ricevuto in passato sostegno di ricerca, ha lavorato come consulente, è stata un membro del consiglio consultivo e ha lavorato come speaker per Shire Pharmaceuticals, Pearson, Pfizer, Noven, NextWave Pharmaceuticals, Lilly USA, Forest Research Institute, Otsuka, Sunovion, Ironshore, Rhodes, Theravance, Neurovance, Neos, Arbor, Tris Pharma, Purdue, Lundbeck, Alcobra. Sally Berry è una dipendente di Tris Pharma e ha lavorato come consulente per Pfizer in relazione allo sviluppo del manoscritto. Heidi Belden era una consulente per Pfizer in relazione allo sviluppo del manoscritto. Faith Walters, Phillip Chappell, Nancy A. Sherman, John Orazem e Donna Palumbo sono dipendenti di Pfizer.

Riferimenti bibliografici:

Wigal SB, Childress A, Berry SA, Belden H, Walters F, Chappell P, Sherman N, Orazem J, Palumbo D. Efficacy and Safety of a Chewable Methylphenidate Extended-Release Tablet in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2017 May 30; [Epub ahead of print].

Sicurezza e tollerabilità dello switch da cangrelor a ticagrelor in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

Cangrelor è un potente inibitore del P2Y₁₂, somministrato per via parenterale ed autorizzato nel giugno 2015 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la riduzione degli eventi cardiovascolari trombotici nei pazienti adulti con cardiopatia coronarica sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI); l'autorizzazione del farmaco è stata supportata dai risultati del programma di studi clinici di fase 3 CHAMPION. Nonostante i risultati di tali studi abbiano mostrato l'accettabilità del profilo di rischio emorragico in pazienti trattati, dapprima, con cangrelor e, successivamente, con clopidogrel, permangono ancora dubbi circa il profilo di sicurezza dello switch ad un più potente inibitore del P2Y₁₂.

È stato condotto uno studio monocentrico con lo scopo di valutare gli *outcome* di efficacia e sicurezza in pazienti trattati con cangrelor, sottoposti a PCI, e passati alla terapia a base di ticagrelor.

Dal novembre 2015 al gennaio 2017, in accordo ai dati riportati nei registri di dispensazione di farmaci di un centro di cura terziaria, 146 pazienti hanno ricevuto la terapia a base di cangrelor (22 esclusi dall'indagine finale). Sono stati raccolti tutti i dati relativi a pazienti trattati, dapprima, con cangrelor e, successivamente, con clopidogrel (n=42) o ticagrelor (n=82),

inclusi i dati relativi alla mortalità intra-ospedaliera, trombosi da stent a 48 ore, trasfusioni e rischio di eventi emorragici a 48 ore.

Non sono state riscontrate differenze tra i pazienti passati alla terapia con clopidogrel o ticagrelor per quel che concerne l'età, il sesso, l'indice di massa corporea e dati anamnestici, inclusi un precedente infarto miocardico, ictus, diabete e scompenso cardiaco. In entrambi i gruppi, la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a PCI con stent medicato per sindrome coronarica acuta. Nessun paziente ha ricevuto una terapia concomitante a base di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. La trombosi da stent entro 48 ore è risultato un evento raro, presentatosi in un solo paziente trattato con ticagrelor. Gli eventi emorragici sono, invece, comparsi nel 20% dei pazienti che hanno effettuato lo *switch* a ticagrelor e nel 29% dei pazienti passati alla terapia con clopidogrel; nessuno di tali eventi è risultato grave né pericoloso per la vita. Complessivamente il 10% dei pazienti trattati con ticagrelor e il 21% di quelli trattati con clopidogrel ha richiesto almeno una trasfusione. Fra i pazienti passati alla terapia con ticagrelor, la maggior parte (65%) ha ricevuto una dose di carico orale durante l'infusione di cangrelor, il 23% dopo l'infusione e il 12% prima dell'infusione. Per quel che concerne, invece, i pazienti trattati con clopidogrel, il 71% ha ricevuto una dose di carico orale dopo l'infusione di cangrelor, il 19% durante l'infusione e il 10% prima della stessa.

In questo studio monocentrico, condotto in condizioni di *real world practice*, una elevata percentuale di pazienti, trattati con cangrelor nel corso di PCI, è passato alla terapia con ticagrelor. I tassi di trombosi da stent e di sanguinamenti gravi/pericolosi per la vita sono risultati bassi e paragonabili a quelli identificati nel corso del programma di studi clinici CHAMPION, nonostante l'utilizzo di inibitori P2Y12 orali più potenti.

I pazienti selezionati per ricevere il clopidogrel hanno mostrato tassi di rischio ischemico e di sanguinamento più elevati rispetto ai pazienti passati alla terapia con ticagrelor. I fattori che influenzano la scelta di una terapia antiaggregante, quali la personale preferenza del clinico, il rischio emorragico percepito, i costi, la *compliance* nonché il profilo di tollerabilità, possono rappresentare un fattore di confondimento per il rischio stimato nei pazienti trattati con clopidogrel. Sono in supporto di tali ipotesi le variazioni osservate per quel che concerne i tempi di somministrazione della dose di carico degli inibitori orali P2Y12. A tal proposito, considerati i potenziali fenomeni di interazione tra farmaci nonché i meccanismi di competizione per il sito di legame, è generalmente raccomandato di somministrare clopidogrel e prasugrel solo dopo il completamento dell'infusione di cangrelor.

Considerate le limitate evidenze ad oggi disponibili sul tema, sono necessari ulteriori dati provenienti da ampi studi clinici multicentrici, randomizzati e non, con follow-up di lunga durata al fine di fornire informazioni utili sullo *switch* tra farmaci antiaggreganti e sul rischio emorragico ad essi associato. In conclusione, i dati forniti dal presente studio, sebbene provenienti da un singolo centro partecipante, hanno fornito risultati rassicuranti circa la sicurezza e la tollerabilità dello *switch* da cangrelor ad un più potente inibitore orale del P2Y12, ticagrelor, nella pratica clinica.

Conflitti di interesse: il Dr. Bhatt ha fatto parte dell'Advisory Board di Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology, Regado Biosciences, Boston VA Research Institute, Society of Cardiovascular Patient Care; è stato Presidente di American Heart Association Quality Oversight Committee, ha fatto parte del Data Monitoring Committees di Duke Clinical Research Institute, Harvard Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Population Health Research Institute; ha ricevuto fondi da American College of Cardiology, Belvoir Publications, Duke Clinical Research Institute, Harvard Clinical Research Institute, HMP Communications, Journal of the American College of Cardiology, Population Health Research Institute, Slack Publications, Society of Cardiovascular Patient Care, WebMD.

Riferimento bibliografico:

Badreldin HA, Carter D, Cook BM, Qamar A, Vaduganathan M, Bhatt DL. Safety and Tolerability of Transitioning from Cangrelor to Ticagrelor in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2017 May 10.

Dati dalla pratica clinica quotidiana sulle potenziali interazioni farmacologiche in pazienti con epatite cronica C esposti agli antivirali ad azione diretta (DAA)*A cura del Prof Domenico Motola*

La nuova generazione di farmaci antivirali ad azione diretta (*Direct-acting antivirals*, DAA) ha trasformato il trattamento dell'infezione cronica sostenuta dal virus dell'epatite C (HCV), dimostrando a oggi buona efficacia e tollerabilità. Tuttavia, come per qualsiasi farmaci, nessuno dei nuovi DAA è completamente privo di interazioni farmacologiche (DDI), che possono alterare in modo significativo l'esposizione sistemica al farmaco e quindi la loro efficacia e tossicità. Sebbene durante la sperimentazione pre-registrativa di questi farmaci siano state eseguite delle analisi sulle potenziali interazioni farmacologiche, la maggior parte dei pazienti coinvolti avevano poche comorbidità e pochi farmaci concomitanti. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado severo, è fondamentale determinare le conseguenze delle interazioni farmacologiche. Questa sfida è ulteriormente complicata dall'invecchiamento e da ulteriori comorbidità presenti nei pazienti con infezione cronica, con conseguente politerapia farmacologica.

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare le potenziali interazioni farmacologiche con i DAA nei pazienti ambulatoriali che hanno iniziato la terapia anti-HCV senza interferone sulla base dei dati dello studio di coorte PITER (Piattaforma italiana per lo studio della Terapia delle epatiti virali).

Disegno dello studio

Per il presente studio, sono stati valutati i dati provenienti da pazienti che hanno iniziato una terapia farmacologica senza interferone nel periodo compreso tra marzo 2015 e marzo 2016 e che ricevevano contemporaneamente un farmaco concomitante. I dati sono stati forniti da 15 centri clinici coinvolti nello studio PITER. Lo Studio PITER è uno studio prospettico osservazionale nazionale condotto con la partecipazione dell'Istituto Superiore di Sanità (SSN) e la Società italiana per lo Studio del fegato (AISF) e la Società italiana per le malattie infettive (SIMIT). I dati sono stati raccolti prospetticamente dai clinici prescrittori dal momento dell'inizio della terapia. Le potenziali interazioni farmacologiche sono state valutate in base agli specifici farmaci concomitanti e al grado di severità della compromissione della funzionalità epatica. Tale funzionalità è stata suddivisa in lieve e moderata-severa. I pazienti coinfezati con il virus dell'HIV e dell'HBV sono stati esclusi dalla presente analisi.

End-point

Le potenziali interazioni farmacologiche sono state valutate e classificate in base alle informazioni disponibili sul sito www.hep-druginteractions.org. Per la maggior parte delle interazioni, le informazioni sono state basate sulla via metabolica di ciascun farmaco in studio nel caso non fossero disponibili dati clinici. Le singole interazioni sono state suddivise in 4 categorie di rischio: 0 = classificazione impossibile per mancanza di dati, 1 = nessuna interazione possibile, 2 = potrebbe essere necessario un monitoraggio attento o modifica del dosaggio, 3 = somministrazione concomitante controindicata o non raccomandata.

Risultati

Ai fini del presente studio, sono stati valutati i dati di 449 pazienti che assumevano farmaci concomitanti, di cui 89 con compromissione della funzionalità epatica di grado lieve (Gruppo 1) e 363 con compromissione moderata-severa (Gruppo 2). L'uso di un solo farmaco concomitante è risultato essere più frequente tra i pazienti con compromissione di grado lieve ($p = 0,03$) mentre l'uso di 3 o più farmaci è stato individuato nel gruppo di pazienti con compromissione moderata-severa ($p = 0,05$). Dei 142 farmaci concomitanti usati dal gruppo 1, 27 (20%) appartenevano alla categoria di rischio 2 e nessuno alla categoria 3, mentre nel gruppo 2, dei 322 farmaci concomitanti il 25% apparteneva alla categoria di rischio 2 e il 3% alla categoria 3. Tra i DAA più utilizzati in entrambi i gruppi di pazienti, il sofosbuvir in combinazione con la ribavirina, il sofosbuvir associato al simeprevir o al daclatasvir ecc. Tra i farmaci concomitanti più utilizzati, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, diuretici, PPI, ansiolitici, anti-diabetici e altri. Tra le molecole più utilizzate nel gruppo 2, PPI, propranololo, furosemide, levotiroxina, lattulosio, acido ursodesossicolico, antipsicotici/antidepressivi, antimicrobici.

Discussione

Le potenziali interazioni farmacologiche rappresentano un problema importante nei pazienti con infezione cronica da HCV e sottoposti a terapia con DAA. La interazione più frequentemente segnalata riguarda l'inibizione o l'induzione di enzimi del Citocromo P450 con conseguenze sui livelli di esposizione sistemica ai farmaci antivirali. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di base, questa forma di interazione potrebbe portare a fenomeni di tossicità ben più gravi, sebbene i dati della pratica clinica reale siano ancora scarsi. Per i pazienti con compromissione di gradi lieve, un attento monitoraggio delle terapie concomitanti prima dell'inizio del trattamento può essere sufficiente a prevenire la maggior parte delle interazioni farmacologiche anche nei pazienti anziani generalmente esposti a più farmaci. Il problema dei farmaci concomitanti controindicati è stato osservato nel gruppo di pazienti con compromissione moderata-severa della funzionalità epatica, in particolare per la presenza di farmaci che possono peggiorare ulteriormente la funzionalità epatica. IN generale, andrebbe sempre valutata la presenza di potenziali farmaci controindicati e, se possibile, andrebbero sostituiti con farmaci più appropriati. I dati del presente studio dimostrano inoltre che la presenza di un inibitore della proteasi, ad esempio il ritonavir nei regimi terapeutici con sofosbuvir e simeprevir, aumenta il rischio di interazioni farmacologiche.

In conclusione, centinaia di migliaia di pazienti sono attualmente in terapia con i nuovi farmaci antivirali per l'epatite cronica C e, sulla base dei dati del presente studio, circa il 30-44% di questi assume farmaci concomitanti a rischio di potenziali interazioni farmacologiche anche clinicamente rilevanti. Questi dati indicano la necessità di aumentare la consapevolezza circa la possibile insorgenza di interazioni in particolare nei pazienti con compromissione epatica di grado moderato-severo. Per molti farmaci la raccomandazione passa da "monitoraggio attento/aggiustamento di dose" a "uso controindicato" a seconda del grado di severità della patologia epatica.

Parole chiave

Interazioni tra farmaci, DAA, epatite cronica C.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Riferimento bibliografico

Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, Zignego AL, Monti M, Gori A, Soria A, Raimondo G, Filomia R, Di Leo A, Iannone A, Massari M, Corsini R, Gulminetti R, Gatti Comini A, Toniutto P, Dissegna D, Russo FP, Zanetto A, Rumi MG, Brancaccio G, Danieli E, Brunetto MR, Weimer LE, Quaranta MG, Vella S, Puoti M. Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. PLoS One 2017 Feb 28;12(2):e0172159. doi: 10.1371/journal.pone.0172159.

Incidenza e mortalità associata a sviluppo di tumori secondari in pazienti con leucemia mieloide cronica in trattamento con imatinib

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

L'utilizzo di farmaci inibitori delle tirosin chinasi (TKIs) in pazienti con leucemia mieloide cronica (CML) ha ridotto significativamente il tasso di progressione della malattia da fase cronica (CP, *chronic phase*) a fase avanzata. Tuttavia, la comparsa di tumori in fase cronica, rappresenta una delle cause più frequenti di morte, sollevando dubbi sulla possibile correlazione tra questi decessi e gli effetti off-target dei TKI. L'imatinib è stato il primo TKI sviluppato contro CML, tuttavia non è ancora chiaro se le sue proprietà immuno-modulatorie possano influenzare l'insorgenza di tumori a lungo termine o se i suoi effetti off-target possano influire sui *pathways* onco-soppressori. Dati provenienti da studi preclinici e clinici hanno mostrato che l'imatinib si associa allo sviluppo di alterazioni neoplastiche e ad un rischio di sviluppo di tumori secondari (SPM, *secondary primary malignancy*). Ad oggi, tuttavia, i dati a riguardo risultano contrastanti: alcuni studi epidemiologici hanno mostrato che pazienti con

CML, trattati con imatinib, presentano un'incidenza di SPM maggiore rispetto alla popolazione generale, mentre analisi di tre grandi studi clinici hanno evidenziato un'incidenza del tutto sovrapponibile.

È stata condotta un'analisi retrospettiva di 559 pazienti arruolati in studi clinici prospettivi, condotti in 62 Istituzioni Italiane del Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA), al fine di valutare la comparsa di SPM, e la relativa mortalità, in una coorte di 514 pazienti con CML e trattati con imatinib in prima linea. I risultati ottenuti in termini di incidenza e di mortalità sono stati successivamente confrontati con quelli attesi nella popolazione generale italiana, calcolando in questo modo il Rapporto di Incidenza Standardizzata (SIR) e il Rapporto di Mortalità Standardizzata (SMR).

Dei 514 pazienti arruolati, di età > 18 anni e con diagnosi di CML positiva al cromosoma Philadelphia/BCR-ABL in fase cronica precoce, 309 (60%) erano uomini e 205 (40%) erano donne. Tutti i centri coinvolti nell'analisi hanno fornito dati sulla sopravvivenza dei pazienti e sulla comparsa di tumori prima e dopo diagnosi di CML, con particolare riferimento allo sviluppo di SPM, tumori *de novo* diagnosticati dopo CML. I dati dell'incidenza tumorale e della relativa mortalità nella popolazione generale italiana sono stati raccolti nel Marzo 2016 dall'associazione AIRTUM (Associazione Italiana Registri TUMori) e attraverso l'utilizzo del loro database ITACAN, che include il 51% della popolazione italiana. Il tempo all'evento (paziente per anno) è stato calcolato dalla data di diagnosi di CML fino alla data di diagnosi di SPM, decesso o ultimo contatto del paziente, per la valutazione dell'incidenza; per quel che concerne, invece, la mortalità, il tempo è stato calcolato fino alla data di decesso o di ultimo contatto.

L'età media alla diagnosi di CML era 52 anni e la mediana del *follow-up* dalla diagnosi di CML al decesso o all'ultimo contatto del paziente, era 74 mesi. In questo intervallo di tempo il 5,8% dei pazienti (17/309 uomini e 13/205 donne) ha sviluppato SPM. La mediana del tempo alla diagnosi di CML e allo sviluppo di SPM è risultata pari a 34 mesi, e l'età media alla diagnosi di SPM era 65 anni. Gli SPM più frequenti sono risultati il tumore del colon (4), della prostata (3), carcinoma mammario (2), tumore cerebrale (2), del pancreas (2), del fegato (2), linfoma non-Hodgkin (2) e tumori tiroidei (2). In termini di incidenza di SPM non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti trattati fin dall'inizio con alte dosi (800 mg) di imatinib rispetto ai pazienti trattati con dosi standard (400 mg). Inoltre, nessun paziente con SPM aveva ricevuto terapia con un TKI di seconda generazione o era stato sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali. I pazienti con SPM presentavano una significativa riduzione della sopravvivenza globale rispetto ai pazienti senza SPM (OS a 7 anni: 43,6% vs 89,9%, rispettivamente). La mediana della sopravvivenza globale dopo diagnosi di SPM era 18 mesi e l'età media di decesso era 66 anni. La percentuale della mortalità dei pazienti con SPM era particolarmente elevata (53%), con una mediana di sopravvivenza globale relativamente breve (18 mesi dalla diagnosi di SPM). Rispetto alla popolazione generale italiana, analizzata per età e sesso, non sono emerse differenze significative per incidenza di SPM, con un SIR di 1,06 e 1,61 negli uomini e nelle donne, rispettivamente. Solo nel gruppo delle donne valutate in questa analisi il rapporto standardizzato di mortalità era 2,41, valore significativamente maggiore rispetto a quello atteso nelle donne della popolazione generale italiana.

Complessivamente, i dati di questa analisi confermano i risultati riportati dalle precedenti analisi su studi clinici in pazienti con CML e trattati con TKI, in cui l'incidenza globale di SPM era simile a quella della popolazione generale. A causa del numero relativamente basso e dell'eterogeneità dei tumori osservati, nella presente analisi, non è stato possibile effettuare una classificazione del SIR per tipologia di tumore. Nonostante il ridotto numero di pazienti, gli autori hanno ipotizzato la presenza di alcuni fattori che possono aver influito sulla mortalità per SPM: un approccio terapeutico per SPM meno intensivo (6/30 pazienti avevano ricevuto solo cure palliative) e tumori secondari più aggressivi in seguito a CML o a imatinib. A tal proposito, in alcuni modelli murini di tumore al seno, il trattamento con imatinib è stato associato ad un peggioramento del tumore rispetto ai controlli. Inoltre, in generale, i TKI sembrano aumentare o facilitare la progressione di SPM attraverso l'inibizione di ABL, effettore a valle dei recettori per l'epinefrina che avrebbe un ruolo di onco-soppressore nel tumore del seno, della prostata e

del colon-retto nonché attraverso la compromissione del sistema immunitario, che potenzialmente potrebbe stimolare le difese anti-tumorali. Proprio su quest'ultimo punto, gli autori suggeriscono come una valutazione approfondita dei meccanismi immunologici potrebbe essere particolarmente interessante per l'utilizzo di nuove molecole che possano stimolare il sistema immunitario contro il tumore.

In questa analisi i pazienti con CML, trattati con imatinib non hanno presentato una maggiore incidenza di tumori secondari; tuttavia, questo non esclude che la terapia cronica con TKI, in particolare con imatinib, possa causare una maggiore incidenza di SPM rispetto alla popolazione generale italiana.

Al fine di migliorare la gestione del paziente attraverso una diagnosi precoce di SPM e garantire, al contempo, una scelta più mirata della terapia, sono necessari dati provenienti da ampi studi clinici a lungo termine. Infine, un confronto dell'incidenza di SPM in pazienti trattati con imatinib rispetto a pazienti trattati con altri TKI potrebbe fornire importanti indicazioni sul potenziale ruolo di ogni singolo inibitore delle tirosin chinasi.

Riferimento bibliografico: Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, Albano F, Iurlo A, Intermesoli T, Abruzzese E, Levato L, D'Adda M, Pregno P, Cavazzini F, Stagno F, Martino B, La Barba G, Sorà F, Tiribelli M, Bigazzi C, Binotto G, Bonifacio M, Caracciolo C, Soverini S, Foà R, Cavo M, Martinelli G, Pane F, Saglio G, Baccarani M, Rosti G; GIMEMA CML Working Party. Incidence of second primary malignancies and related mortality in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Haematologica*. 2017 Jun 1. pii: haematol.2017.169532.

Conflitti di interesse: lo studio è stato supportato da GIMEMA Onlus, BolognAIL e European LeukemiaNet (LSHC-CT-2004-503216).

Rischio cardiovascolare e controllo dell'ipertensione in Italia. Dati dal World Hypertension Day 2015

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

In Europa, le problematiche cardiovascolari rimangono una delle principali cause di morte prematura e di disabilità. Questo si deve sia all'alta incidenza delle patologie cardiovascolari, sia alla concomitante riduzione degli eventi coronarici letali a cui segue un incremento degli individui che convivono con un sistema cardiovascolare danneggiato. Abitudini poco sane contribuiscono fortemente all'insorgenza e alla permanenza dell'ipertensione arteriosa, condizione che ha effetti dannosi e cumulativi a carico dei vasi sanguigni e degli organi.

L'obiettivo di questo studio è quello di fornire nuovi dati sulla situazione di rischio cardiovascolare in Italia, specialmente in individui giovani su cui le strategie di prevenzione possono essere più efficaci.

Nel corso della "XI giornata contro l'ipertensione", promossa dalla World Hypertension League e dalla Società Italiana dell'Ipertensione, sono state predisposte in tutte le città italiane delle aree per la consulenza e per la misurazione della pressione. Ai soggetti interessati a partecipare all'iniziativa è stato chiesto di compilare un questionario anonimo con i valori della pressione arteriosa. In accordo con gli standard della Società Europea dell'Ipertensione (ESH), sono state effettuate tre misurazioni consecutive della pressione e la pressione arteriosa finale è stata calcolata come il valore medio derivante dalle tre. In caso di alta pressione (sistolica ≥ 140 mmHg e/o diastolica ≥ 90 mmHg), il paziente è stato indirizzato al proprio medico di famiglia o in casi appropriati al pronto soccorso. Informazioni demografiche come quelle sulla prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare sono stati estrapolati dal questionario. Il rischio cardiovascolare è stato calcolato tramite una versione modificata dell'Indice Sistemico di Valutazione del Rischio Coronarico (SCORE). I dati qualitativi e categorici riguardanti malattie croniche del rene (CKD) e i livelli di colesterolo sono stati raccolti come risposte si/no. Il rischio cardiovascolare e la previsione a 10 anni del rischio di morte per cause cardiovascolari sono

state categorizzate in: molto alto (rischio \geq 10%), alto (5-9%), moderato (1-4%), basso (<1%). E' stato ottenuto il consenso informato da ognuno dei partecipanti in accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Tra i limiti dello studio si annoverano possibili *bias* di selezione dovuti al metodo di reclutamento e una scarsa accuratezza delle informazioni ottenute. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software R versione 3.2.4 (R Foundation for Statistical Computing) e le variabili continue sono state espresse come valore medio \pm deviazione standard (SD) o mediana o range, mentre le variabili categoriche sono state espresse come valore assoluto o percentuale. Il test χ^2 di Pearson con la correzione di Yates per la continuità sono stati utilizzati per analizzare le variabili categoriche.

La popolazione in studio comprende 8657 individui (43% donne, età 56.68 \pm 16 anni), con valori medi di pressione sistolica e diastolica rispettivamente di 133/80 \pm 18/10 mmHg. Valori elevati di pressione sono stati riscontrati nel 36% dell'intero campione (3099 individui, 42% negli uomini e 28% nelle donne). Il 27.1% degli intervistati ha dichiarato di essere iperteso in terapia con antiipertensivi, il 4.5% è iperteso senza controllo farmacologico sulla pressione, 36.9% ha dichiarato di essere normoteso, il 4.1% non è a conoscenza dei propri valori pressori mentre le risposte mancanti sono state il 27.3%. Sono stati trovati valori di pressione alta rispettivamente nel 28%, 48%, 60% degli individui normotesi, ipertesi in trattamento, ipertesi senza trattamento e nel 36% degli individui non a conoscenza della loro pressione. Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolari, la prevalenza dei fumatori si è dimostrata alta (21% del campione totale e 26% nei soggetti con meno di 50 anni), seguita da un 26% di dislipidemici. Il rischio cardiovascolare è risultato "molto alto" per il 17%, "alto" per il 9% e "moderato" per il 47% della popolazione in studio. Dividendo la popolazione per età in tre sottogruppi (40-49, 50-59, 60-69 anni) si è trovato un rischio per ogni sottogruppo rispettivamente: basso nel 62.4%, 18%, 0%; rischio moderato nel 26.0%, 66.0%, 62.5%; un rischio alto/molto alto nel 11.6%, 16%, 37.4% ($p < 0.0001$ più anziani vs più giovani). Essere un fumatore è stato il principale fattore di rischio cardiovascolare nel sottogruppo 40-49 anni, mentre l'ipertensione è stato il fattore principale nell'intero campione e nel gruppo over50 (36% e 42% rispettivamente). I risultati ottenuti mostrano che il rischio cardiovascolare è elevato, anche in età relativamente giovane, principalmente a causa di fattori di rischio modificabili. Infatti, i soggetti giovani in cui il rischio cardiovascolare assoluto è basso, sono quelli in cui i potenziali benefici derivanti dalle modifiche allo stile di vita sono maggiori.

In questo campione di popolazione Italiana, il rischio cardiovascolare si è mostrato particolarmente elevato, indipendentemente dall'età e principalmente per la presenza di fattori di rischio modificabili inclusa l'ipertensione. E' necessario un maggiore sforzo per migliorare la compliance del paziente alle terapie farmacologiche antiipertensive e per sensibilizzare la popolazione al cambiamento dello stile di vita.

Parole chiave: Ipertensione, fattori di rischio cardiovascolari, SCORE index, World Hypertension Day

Conflitto di interessi: nessun conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici: Torlasco C, Faini A, Makil E, Ferri C, Borghi C, Veglio F, Desideri G, Agabiti Rosei E, Ghiadoni L, Pauletto P, Pontremoli R, Stornello M, Tocci G, Galletti F, Trimarco B, Parati G; Council of the Italian Society of Hypertension. Cardiovascular risk and hypertension control in Italy. Data from the 2015 World Hypertension Day. *Int J Cardiol.* 2017 Apr 7.

Studio osservazionale prospettico post-marketing: Efficacia e persistenza al trattamento con tafluprost per il glaucoma e l'ipertensione oculare

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il glaucoma è una malattia progressiva oculare, che richiede un trattamento permanente con farmaci capaci di ridurre la pressione intraoculare al fine di preservare la capacità visiva del paziente. Tra gli agenti ipotensivi oculari attualmente disponibili, gli analoghi delle prostaglandine (PGAs) costituiscono il trattamento di prima linea per tale patologia, grazie ai loro rassicuranti profili di efficacia e sicurezza. Infatti, i notevoli effetti ipotensivi oculari di tali

farmaci non risultano accompagnati da reazioni avverse sistemiche osservate, invece, con i β -bloccanti. Tafluprost è un PGA, autorizzato in Giappone nel 2008, che nell'ambito di un studio clinico di fase III, randomizzato, controllato, condotto in pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto e ipertensione oculare e di un ulteriore studio clinico randomizzato placebo-controllato a doppio cieco in pazienti con glaucoma a pressione normale, ha dimostrato avere un'efficacia comparabile a quella del latanoprost e superiore rispetto al placebo, rispettivamente.

Scopo di questo ampio studio prospettico osservazionale è stato valutare, in un contesto di reale pratica clinica, la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di tafluprost, come terapia ipotensiva oculare in pazienti affetti da glaucoma. Inoltre, ulteriore obiettivo è stato determinare la persistenza al trattamento, come indicatore del rapporto rischio/beneficio del farmaco.

In tale analisi multicentrica, iniziata nel dicembre 2008 e conclusa nel dicembre 2014, in cui sono stati coinvolti 553 centri, sono stati inclusi 4265 pazienti (età media di $66,8 \pm 12,7$ anni) affetti da glaucoma e ipertensione oculare, non precedentemente trattati con tafluprost. Per eliminare possibili bias di selezione è stato utilizzato un sistema di registrazione centrale. Dall'inizio del trattamento con tafluprost, il periodo di osservazione è durato due anni. Del campione totale di pazienti inclusi in tale studio, il 53,9% (N=2297) ha completato lo studio. Le motivazioni dell'interruzione del trattamento con tafluprost sono state classificate come "inefficacia o efficacia insufficiente" (in seguito a valutazione del clinico), "eventi avversi", "mancato follow-up" e "altro". I dati sono stati raccolti a 2, 12 e 24 mesi e registrati nelle schede di raccolta dati (case report forms, CRFs). In particolare, oltre alle informazioni demografiche del paziente, sono state raccolti dati relativi alla prescrizione del farmaco (data di inizio della terapia, occhio trattato, dosaggio, ecc.), alla più recente somministrazione di PGA (durata del trattamento e ragione della sospensione; farmaci precedentemente utilizzati e quelli concomitanti, valori della pressione intraoculare e eventuali eventi avversi. In questo studio, un paziente "non responsivo" è stato definito come un paziente con una riduzione della pressione intraoculare minore del 10% rispetto ai livelli di pretrattamento. Inoltre, le modalità di trattamento con tafluprost sono state classificate, sulla base di informazioni relative all'assunzione precedente e/o concomitante di altri farmaci da parte del paziente, come segue: "monoterapia naïve", nel caso di nessun precedente trattamento o farmaco concomitante (48.1%); "switching a monoterapia", definita come pazienti che hanno cambiato almeno un farmaco con il tafluprost in monoterapia (18.4%); e "terapia concomitante", nel caso di pazienti in terapia con almeno un altro farmaco concomitante per tutta la durata del trattamento con tafluprost (33.5%). Per tale studio è stata considerata solo la pressione intraoculare dell'occhio con glaucoma o ipertensione oculare, trattato con tafluprost. Nel caso di idoneità allo studio per entrambi gli occhi, è stato selezionato l'occhio con il più alto valore di pressione intraoculare al mese 0 (baseline); mentre nel caso di uguale valore di pressione intraoculare è stato selezionato l'occhio destro. I dati di pressione intraoculare sono stati aggregati in serie ad intervalli di 3 mesi con una tolleranza di $\pm 1,5$ mesi, a partire dal mese 0 e a seguire fino a 24 mesi. È stato richiesto che i set di dati per singoli pazienti includessero sia i valori di pressione intraoculare pre- che post-trattamento. È stato calcolato il livello di pressione intraoculare medio \pm deviazione standard (SD) per ogni intervallo temporale. Per valutare significatività, è stato utilizzato il test t a due code con un livello di significatività del 5%. Infine, sono state utilizzate le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per stimare i tassi di persistenza alla terapia con tafluprost ad 1 e 2 anni con intervalli di confidenza del 95% (IC). In tale studio, i pazienti che hanno continuato la terapia con tafluprost per almeno 20 mesi sono stati considerati come pazienti che hanno concluso lo studio. Dai risultati emerge che i principali motivi dell'interruzione del trattamento sono stati il mancato follow-up e l'inefficacia del farmaco (efficacia insufficiente) rispettivamente nel 20,8% (N=888) e 12,4% (N=530) dei pazienti. La durata media della terapia con tafluprost in tutti i pazienti inclusi nell'analisi è stata di $503,3 \pm 287,3$ giorni e il 65,8% dei pazienti (N=2807) hanno continuato la terapia per 1 anno o più. La durata media della terapia con tafluprost in pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di insufficiente efficacia e di eventi avversi è stata rispettivamente di $311,4 \pm 226,2$ e di $197,5 \pm 199,0$ giorni. Il 62,6% del campione selezionato aveva età ≥ 65 anni. Il glaucoma a pressione normale è risultato il tipo più comune di glaucoma (44,4%) tra i

pazienti inclusi, seguito da glaucoma ad angolo aperto (37,8%), ipertensione oculare (7,0%), altri tipi di glaucoma (6,9%) e glaucoma ad angolo chiuso (3,9%). Gli altri tipi di glaucoma consistevano principalmente in glaucoma pseudoesfoliativo (2,7%), glaucoma secondario a uveite (0,8%) e glaucoma neovascolare (0,8%). Il valore di pressione intraoculare media al mese 0 era pari a $18,6 \pm 6,0$ mmHg, con il 32,0% dei pazienti con valori ≤ 15 mmHg. Tra i 785 pazienti che hanno effettuato lo switch a tafluprost, gli agenti ipotensivanti oculari precedentemente utilizzati sono stati soprattutto latanoprost (46,4%), unoprostone (13,2%), timololo (12,7%) e travoprost (10,4%). Relativamente ai 1427 pazienti in trattamento con altri farmaci concomitanti, questi erano principalmente costituiti da timololo (39,0%), brinzolamide (31,0%), carteololo (27,3%), dorzolamide (16,7%) e la combinazione a dosaggio fisso di dorzolamide/timololo in gocce oculari (11,0%). In tutti i pazienti inclusi in tale analisi, la pressione intraoculare media, durante tutto il periodo di osservazione di 24 mesi, è diminuita da $18,6 \pm 5,9$ mmHg (al mese da 0) a ≤ 15 mmHg, con una riduzione della pressione intraoculare di 3,2-3,6 mmHg e riduzioni percentuali di 15,3-16,7% ($P < 0,001$). Al mese 0, i valori di pressione intraoculare media registrate nei gruppi di "monoterapia naïve", "switch a monoterapia" e "terapia concomitante" sono state, rispettivamente, $18,5 \pm 5,3$, $16,6 \pm 4,3$ e $19,8 \pm 7,0$ mmHg. A termine dei 24 mesi, la pressione intraoculare media è risultata significativamente ridotta con tutte le modalità di trattamento. La riduzione della pressione intraoculare media è stata di 3,8-4,3 mmHg / 19,2-20,9% nel gruppo di "monoterapia naïve", 1,7-2,0 mmHg / 8,7-10,7% nel gruppo "switch a monoterapia" e di 3,3-3,7 mmHg / 13,8-15,4% nel gruppo di "terapia concomitante" ($P < 0,001$). Più della metà dei pazienti del gruppo "switch a monoterapia" sono passati dal trattamento con un altro PGA a quello con tafluprost. Inoltre, nell'ambito del gruppo di monoterapia naïve, sono stati analizzate le variazioni di pressione intraoculare media rispetto al tipo di glaucoma del paziente. Al basale, i pazienti affetti da ipertensione oculare hanno mostrato valori più elevati di pressione intraoculare ($24,7 \pm 3,6$ mmHg), seguiti da altri tipi di glaucoma ($22,2 \pm 8,2$ mmHg), glaucoma primario ad angolo aperto ($21,7 \pm 4,8$ mmHg), glaucoma primario ad angolo chiuso ($20,7 \pm 6,3$ mmHg) e glaucoma a pressione normale ($15,5 \pm 2,8$ mmHg). È emersa, dunque, in tutti i tipi di glaucoma una riduzione significativa della pressione intraoculare media, in particolare di 6,5-7,8 mmHg / 26,1-31,2% nel gruppo dell'ipertensione oculare, 5,1-6,6 mmHg / 22,4-27,4% nel gruppo altri tipi di glaucoma, di 5,1-5,8 mmHg / 22,8-24,7% nel gruppo glaucoma primario ad angolo aperto, di 4,8-5,7 mmHg / 23,0-24,6% nel gruppo glaucoma primario ad angolo chiuso e 2,5-2,8 mmHg / 15,5-17,3% nel gruppo glaucoma a pressione normale (tutti $P < 0,001$). Inoltre, i pazienti con glaucoma a pressione normale sono stati divisi ulteriormente in due gruppi, in base alla pressione intraoculare registrata al basale (PIB): quelli con PIB ≤ 15 mmHg e quelli con PIB > 15 mmHg. La pressione intraoculare media è stata significativamente ridotta in entrambi i gruppi nel corso dei 24 mesi di $1,5-1,8$ mmHg / 11,0-13,0% ($n=531$, pressione intraoculare media $13,2 \pm 1,7$ mmHg) e $3,5-3,9$ mmHg / 19,5-21,6% ($n = 523$, pressione intraoculare media di riferimento $17,8 \pm 1,5$ mmHg), rispettivamente (tutti $P < 0,001$). Relativamente al profilo di sicurezza, sono state osservate 1119 sospette reazioni avverse in 795 pazienti (18,64%). Le ADRs più comuni sono state pigmentazione delle palpebre (3,94%), iperemia oculare (3,14%), alterazioni alle ciglia (2,34%), ipertricosi delle palpebre (2,04%) e iperpigmentazione dell'iride (1,88%). I tassi di sospensione per le singole ADRs sono stati il 33,3% per la pigmentazione delle palpebre, il 44,8% per l'iperemia oculare, il 9,0% per alterazioni alle ciglia, il 14,9% per l'ipertricosi delle palpebre e il 5,0% per l'iperpigmentazione dell'iride. Tra i pazienti che hanno continuato la terapia con tafluprost anche successivamente all'insorgenza di ADR, si è verificata una risoluzione di queste ultime in 11 dei 112 pazienti con pigmentazione delle palpebre, in 48 dei 74 con iperemia oculare, in 8 dei 91 con alterazioni alle ciglia, in 5 di 74 con ipertricosi delle palpebre e in 4 di 76 con iperpigmentazione dell'iride. Una percentuale elevata di pazienti con l'iperemia oculare ha risolto l'ADR pur continuando con il trattamento di tafluprost. Inoltre, al fine di indagare l'eventuale influenza di un pregresso trattamento con altri PGA sui tassi d'incidenza delle ADRs, è stata condotta un'analisi per sottogruppi. Da tale indagine è emerso che i tassi di incidenza della pigmentazione delle palpebre, l'iperemia oculare, i cambiamenti delle ciglia, l'ipertricosi delle palpebre e l'iperpigmentazione dell'iride sono risultati più bassi tra i pazienti che erano stati precedentemente esposti ad altri PGAs. Inoltre, i rischi relativi (95% CI) sono stati significativamente più bassi per la pigmentazione delle palpebre a 0,50 (0,33-0,75), l'iperemia oculare a 0,32 (0,18-0,55) e l'ipertricosi delle palpebre a 0,24 (0,11-0,52). Relativamente alla

persistenza al trattamento, le curve di Kaplan-Meier hanno mostrato che, considerando la sospensione a causa di insufficiente efficacia o eventi avversi come evento di fallimento del trattamento, l'84,6% e il 76,1% dei pazienti sono risultati persistenti al trattamento con trafluprost per 1 e 2 anni, rispettivamente. Inoltre, tra i pazienti naive al trattamento (n=2304), i tassi di persistenza alla monoterapia con trafluprost sono stati 77,0% per 1 anno e 67,0% per 2 anni.

In conclusione, dai risultati di tale studio a lungo termine è emerso che tafluprost presenta un'efficacia significativa nella riduzione della pressione intraoculare, indipendentemente dal tipo di diagnosi del paziente o dal tipo di trattamento cui esso è sottoposto (mono- o politerapia con altri agenti ipotensivanti oculari). Inoltre, il trattamento tafluprost risulta accompagnato da minime problematiche di sicurezza e caratterizzato da buoni tassi di persistenza, scelto come indice cumulativo di efficacia e sicurezza. I risultati di tale studio suggeriscono, dunque, che il tafluprost può contribuire alla terapia a lungo termine del glaucoma.

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

Parole chiave: glaucoma, tafluprost, efficacia, persistenza, sicurezza

Riferimento bibliografico: Yasuaki Kuwayama, Masako Hashimoto, Reiko Kakegawa, Akio Nomura, Fumiki Shimada. Prospective Observational Post-Marketing Study of Tafluprost for Glaucoma and Ocular Hypertension: Effectiveness and Treatment Persistence. *Advances in Therapy*, June 2017, Volume 34, Issue 6, pp 1411-1425

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Apparato PainVision® per la valutazione dell'efficacia della radiofrequenza pulsata in combinazione a terapia farmacologica per il trattamento della neuralgia posterpetica e la correlazione tra le misurazione

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La valutazione del dolore correlata alla neuralgia posterpetica viene normalmente effettuata con la *visual analog scale* (VAS), il questionario *short form McGill pain* (SF-McGill) ed il punteggio raggiunto sulla *numeric rating scale sleep interference* (NRSSIS). Tuttavia questi metodi non sono considerati perfetti o accurati. Più recentemente è stato sviluppato il *PainVision system* (PainVision PS-2100, Osachi Corporation, Japan), un dispositivo in grado di effettuare una valutazione quantitativa sostituendo il dolore con diverse stimolazioni sensoriali. Più specificamente il PainVision PS-2100 permette di monitorare quantitativamente la soglia di percezione della corrente (CPT) e la corrente equivalente al dolore (PEC), fornendo valori numerici che rappresentano variazioni nei nervi sensoriali periferici.

Scopo di questo studio, randomizzato con metodologia sealed enveloped, in singolo cieco, è valutare efficacia e sicurezza dell'uso combinato di radiofrequenza pulsata (PRF) e terapia farmacologica della neuropatia posterpetica con il PainVision PS-2100 e confrontare i risultati ottenuti con quelli dei questionari tradizionali.

Lo studio, condotto presso il *Jinan Central Hospital affiliated to Shandong University* tra il Dicembre 2015 e l'Ottobre 2016, ha incluso 40 pazienti affetti da neuropatia posterpetica con dolore addominale e toracico posteriore. Tutti i pazienti soffrivano di dolore severo da più di 3 mesi. Criteri di inclusione comprendevano: assenza di diabete e di neuropatia diabetica, assenza di disordini del sistema libico o motori causati da una malattia del sistema nervoso centrale, capacità di comunicare verbalmente e di seguire le istruzioni, accettazione della terapia con radiofrequenza e blocco del nervo quando necessario. I pazienti sono stati

randomizzati 1:1 a solo trattamento farmacologico per 10 giorni (diclofenac 75 mg/die + pregabalin 300 mg/die + cobamide 1 mg/die; gruppo controllo) o a intervento farmacologico + chirurgia minimamente invasiva al giorno 8 e mantenuta con radiofrequenza pulsata (radiofrequency generator G4, Cosman Medical Inc, Burlington, USA), blocco del nervo e blocco dei recettori nervosi locali (gruppo PRF).

La valutazione è stata effettuata tramite:

- VAS, una linea orizzontale di 100 mm marcata con *no dolore* ad una estremità e con *massimo dolore immaginabile* all'altra dove la distanza dal punto segnato dal paziente e l'estremità *no dolore* rappresenta la quantità numerica del dolore avvertito dal paziente;
- SF-McGill, composto di 3 parti, una prima parte costituita da una scala sensoriale a 11 aggettivi a cui assegnare punteggio da 0 a 3 (0 = nessuno, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = severo) + una scala affettiva a 4 aggettivi (la combinazione dei due punteggi fornisce un punteggio totale, una seconda parte costituita dalla VAS per valutare il dolore nella settimana precedente ed una terza parte che misura l'intensità del dolore al attuale (*present pain intensity*, PPI) attraverso una scala a 6 punti (0 = nessuno, 1 = lieve, 2 = disagiante, 3 = sgradevole, 4 = orribile e 5 = straziante);
- NRSSIS, che valuta la quantità di sonno su una scala a 11 punti (0 = nessuna interferenza con il sonno, 10 = interferenza completa con il sonno).
- PainVision PS-2100, un elettrodo in grado di trasmettere una corrente elettrica viene attaccato all'avambraccio medio dal lato ulnare, il dispositivo genera la corrente che viene pulsata per 0.3 ms ad una frequenza di 50 HZ, la corrente di stimolazione generata viene confrontata con la stimolazione dolorifica. La registrazione in triplicato della soglia di percezione della corrente (CPT) e l'incremento di corrente che viene percepito dal paziente con la stessa intensità dolorifica (PEC) permettono di determinare il grado di dolore e la percentuale di dolore.

L'intensità della neuropatia postoperatoria è stata valutata al ricovero e a 48 h dopo la chirurgia, quando anche l'interferenza nel sonno è stata stimata. Misura di efficacia è stato il grado di dolore (*Pain Degree*, PD). Inoltre è stata determinata la correlazione tra PD, VAS, SF-McGill e NRSSIS.

I due gruppi erano bilanciati per caratteristiche demografiche ed anamnestiche. La riduzione del dolore al giorno 10 è risultata significativamente differente nel gruppo controllo rispetto a quello PRF. Il PD per il dolore persistente e per il dolore episodico intenso a 48 h dall'intervento misurato attraverso PainVision PS-2100 sono risultati significativamente più bassi nel gruppo PRF rispetto a quello di controllo ($P < 0.01$). PD e VAS sono risultati altamente correlati sia per il dolore persistente ($r = 0.453$, $\rho = 0.008$) che per quello episodico intenso ($r = 0.64$, $\rho = 0.001$).

Tra i limiti dello studio gli autori riportano il numero di pazienti e la possibile restrizione regionale della popolazione inclusa.

Gli autori concludono che il trattamento della neuropatia postoperatoria con PRF è ben tollerato ed è superiore alla sola terapia farmacologica. Il dispositivo PainVision si dimostra di grande valore per la valutazione dell'intensità del dolore nel caso di neuropatia postoperatoria ed il grado di dolore correla positivamente con VAS e SF-McGill.

Parole chiave: PainVision, radiofrequenza pulsata, neuropatia postoperatoria

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Wang D. et al. PainVision® Apparatus for Assessment of Efficacy of Pulsed Radiofrequency Combined with Pharmacological Therapy in the Treatment of Postherpetic Neuralgia and Correlations with Measurements. Biomed Res Int. 2017; 5670219. doi: 10.1155/2017/5670219.

Efficacia di un sistema a rilascio mirato di farmaco in bolo al bisogno per il dolore cronico*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Il rilascio mirato di farmaci (targeted drug delivery, TDD) con pompa intratecale (ITP) permette la somministrazione di analgesici a livello spinale in pazienti con dolore refrattario cronico. Il TDD con ITP nel fluido cerebrospinale permette basse esposizioni sistemiche di farmaci, come ad esempio gli oppioidi, ridotti effetti avversi e maggior efficacia terapeutica in quanto il rilascio avviene in prossimità del sito d'azione del principio attivo. Il risparmio economico per il servizio sanitario nazionale è realizzabile dopo 3-6 mesi dall'impiego di TDD in pazienti affetti da dolore cronico di origine tumorale e dopo 11-28 mesi in soggetti con dolore cronico causato da altre patologie. I principali determinanti di risparmio economico sono la riduzione dell'uso di analgesici costosi, associata ad un minor ricorso di visite specialistiche, ricoveri ospedalieri e cure palliative.

Fino ad alcuni anni fa la riduzione del dolore episodico intenso veniva raggiunta grazie alla somministrazione sia intratecale che orale di farmaco con conseguenti molteplici visite specialistiche. La versatilità dei programmi hardware e software del TDD è cresciuta nel tempo partendo da dispositivi non modificabili basati sul semplice rilascio a continuo flusso di farmaco per arrivare a sistemi a TDD programmabili giornalmente a seconda del bisogno. Grazie all'ottimizzazione degli algoritmi di somministrazione di baclofen per trattare la spasticità muscolare è stato dimostrato che la tolleranza farmacologica, evidenziata in seguito ad infusione continua, poteva essere ridotta dalla somministrazione giornaliera di un bolo di farmaco ad orari precisi o al bisogno. Questa scoperta ha suggerito la possibilità d'impiego di dispositivi wireless per il TDD attraverso la somministrazione di boli di analgesico per via intratecale in caso di dolore episodico intenso o di imprevedibili fluttuazioni del dolore giornaliero, senza l'impiego di dosi aggiuntive di analgesico per via orale. Pur essendo stata dimostrata la sicurezza dell'uso di sistemi a TDD, esiste una forte resistenza da parte del personale sanitario nell'uso di terapie basate sulla somministrazioni di boli di farmaco. Inoltre, sono pochi gli studi a sostegno sia dell'efficacia terapeutica di questi dispositivi per il dolore episodico intenso, che della loro superiorità nel controllo del dolore rispetto alla terapia orale con analgesici e nella riduzione del dosaggio totale giornaliero di oppioidi somministrati per altre vie con conseguente risparmio della spesa sanitaria.

Scopo del presente studio retrospettivo è stato quello di analizzare il consumo di oppioidi somministrati per via orale per il dolore episodico intenso in pazienti trattati con sistemi a TDD in bolo in presenza di infusione basale continua (pazienti con bolo+infusione continua, BIC) rispetto a soggetti senza dispositivo ma con infusione basale continua di oppioidi intratecali ed in terapia orale con analgesici al bisogno (pazienti con solo infusione continua, SIC). In parallelo, è stata inoltre valutata l'efficacia clinica, la sicurezza ed il potenziale risparmio dei costi associati all'uso di farmaco in bolo per via intratecale rispetto al trattamento orale.

In questo studio, effettuato presso il *Department of Pain Management* della *Cleveland Clinic* (Cleveland, OH, USA), sono stati arruolati in maniera consecutiva i pazienti con un dispositivo a TDD fra agosto 2012 ed ottobre 2015. I criteri di esclusione sono stati: pazienti con informazioni incomplete; soggetti eleggibili per le cure sanitarie al di fuori del sistema sanitario dopo l'impianto di ITP; presenza di terapie con ITP a base di baclofen o zicotinide. I criteri di inclusione sono stati: pazienti responsivi solo a terapie con ITP a base di oppioidi senza trattamenti contro gli effetti avversi. Per tutti i pazienti sono stati registrati i seguenti parametri: indicazioni per uso di ITP, dose, frequenza e via di somministrazione dell'oppioide prima e dopo l'impianto del dispositivo, e nelle successive visite di *follow-up*. Il dispositivo per il TDD in bolo è stato programmato al fine di fornire una dose intratecale in forma di bolo ad intervalli appropriati per la cura del dolore in sostituzione della somministrazione di oppioidi per via orale. Nel caso di persistenza del dolore episodico intenso ai pazienti BIC è stato permessa l'assunzione di oppioidi per via orale. I soggetti SIC sono stati trattati con infusione continua di oppioidi ed al bisogno terapia orale con analgesici a breve durata d'azione. Il dolore

è stato misurato con l'impiego della scala di valutazione numerica (NRS) e con indice di disabilità correlato al dolore (PDI).

Nel periodo in studio sono stati arruolati 69 pazienti. Fra questi 18 soggetti BIC (età = 59.9 ± 8.4) sono stati sottoposti ad impianto di TDD così da assicurare un'infusione basale di oppioide a cui poteva essere aggiunto un bolo di farmaco intratecale in caso di dolore episodico intenso. Gli altri 51 pazienti SIC (età = 61.1 ± 10.9) sono stati invece trattati con la sola infusione basale di oppioide. La principale indicazione per l'ITP è stata dolore spinale in presenza ed assenza di intervento chirurgico alla colonna vertebrale (78% BIC vs 62% SIC) o dolore neuropatico (6% BIC vs 24% SIC). All'ultimo *follow-up* il 57% dei soggetti SIC (IC95% 43-71%) sono risultati essere ancora in terapia con oppioidi orali per il dolore intermittente o episodico acuto con una riduzione del dosaggio di morfina da 100 ± 130 mg/die a 37 ± 63 mg/die (range: 0-386). Solo 2 dei pazienti BIC (11%, IC95% 0-26%) hanno richiesto cure palliative per via orale con oppioidi rispetto ai 29 soggetti SIC (57%, IC95% 43-71%). Il 19% dei soggetti BIC e il 25% di quelli SIC ha presentato una riduzione significativa di PDI in seguito alla terapia. L'assunzione intratecale giornaliera è risultata ridursi del 34% nei pazienti BIC. Con l'impiego di TDD in bolo non sono stati rilevati eventi avversi durante i 12089 giorni di trattamento. Infine, l'applicazione di modelli per la valutazione del risparmio economico attribuibile all'uso di TDD in bolo con conseguente eliminazione dell'assunzione orale degli oppioidi ha evidenziato un risparmio totale di 4665 dollari.

In conclusione, questo studio, nonostante il limite di essere retrospettivo, monocentrico e basato su un ridotto campione di pazienti, dimostra che l'impiego di TDD in bolo come cura palliativa del dolore episodico intenso non è solo sicuro ed efficace ma potrebbe rappresentare una strategia di risparmio della spesa sanitaria attraverso la riduzione se non l'eliminazione della terapia orale con oppioidi.

Parole chiave: dolore cronico, oppioidi, pompa intratecale

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Bolash RB et al. Efficacy of a targeted drug delivery on-demand bolus option for chronic pain. *Pain Pract.* 2017. doi: 10.1111/papr.12602

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	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino)

questo numero: Dott.ssa Benedetta Ferrara
Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa)
Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova)
Prof. Domenico Motola (Università di Bologna)
Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli)
Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma)
Dott.ssa Cristina Scavone
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.
