



## Newsletter numero 219 dell' 01.10.2017

**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

- Terapia antinfiammatoria con canakinumab nell'aterosclerosi: risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato
- Confronto tra il regime poli-chemioterapico con tre agenti (FOLFOXIRI) e con due agenti (FOLFOX o FOLFIRI) come trattamento di prima linea del cancro del colon-retto metastatico: una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi
- Bivalirudina vs eparina in pazienti con infarto miocardico
- Revisione sistematica e meta-analisi sull'efficacia e la sicurezza degli inibitori selettivi della captazione della serotonina e degli inibitori della captazione della serotonina-norepinefrina nei disturbi psichiatrici comuni negli adolescenti e nei bambini
- Efficacia a lungo termine di adalimumab in pazienti con artrite reumatoide: una analisi osservazionale su pazienti affetti da artrite reumatoide presenti nel registro Corrona
- Risultati dello studio prospettico di coorte PURE- confermata l'associazione tra intake di frutta, verdura e legumi con riduzione della mortalità

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Aderenza riportata soggettivamente dal paziente rispetto a quella registrata oggettivamente alla somministrazione di interferone  $\beta$ -1a per via sottocutanea nella sclerosi multipla col dispositivo RebiSmart®: studio CORE
- Determinare la dimensione campionaria richiesta per stabilire la non-inferiorità di un dispositivo medico rispetto ad un benchmark esterno

**Terapia antinfiammatoria con canakinumab nell'aterosclerosi: risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato***A cura della dott.ssa Liberata Sportiello*

Le attuali strategie terapeutiche per ridurre la progressione dell'aterosclerosi sono focalizzate quasi esclusivamente sulla riduzione dei livelli di colesterolo. Tuttavia, dati sperimentali e clinici suggeriscono che la riduzione dell'infiammazione, senza agire sui livelli lipidici, può ridurre il rischio di patologie cardiovascolari. Tuttavia, l'ipotesi infiammatoria dell'aterotrombosi resta ancora da dimostrare. L'interleuchina (IL)-1 $\beta$  è una citochina che svolge un ruolo centrale nella risposta infiammatoria mediante la via del segnale dipendente dall'IL-6 e dalla proteina C reattiva ad alta sensibilità (PCR). Canakinumab, un anticorpo monoclonale completamente umanizzato il cui target è proprio IL-1 $\beta$ , ha effetti antinfiammatori ed è stato approvato per il trattamento delle patologie reumatologiche. In uno studio di fase II che ha arruolato pazienti affetti da diabete ad alto rischio cardiovascolare (CV), è stato osservato che l'inibizione dell'IL-1 $\beta$  con canakinumab riduce significativamente i livelli plasmatici di IL-6 e della PCR, senza interferire sui livelli di colesterolo (LDL). Pertanto, è stato ipotizzato che canakinumab possa rappresentare il trattamento chiave per testare direttamente l'ipotesi infiammatoria dell'aterotrombosi.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo [Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS)], che ha coinvolto pazienti stabili con pregresso infarto del miocardio, al fine di valutare se canakinumab possa prevenire eventi vascolari ricorrenti in uomini e donne che hanno una persistente risposta pro-infiammatoria data da livelli di PCR  $\geq$  2 mg/L.

I criteri di inclusione nello studio, condotto in 39 Paesi, hanno previsto l'arruolamento di pazienti con storia di infarto del miocardio e livelli ematici di PCR  $\geq$  2 mg/L, nonostante l'impiego di strategie di prevenzione secondaria aggressive. Sono stati esclusi i pazienti con storia di infezioni croniche e ricorrenti, altre forme di cancro oltre quella di carcinoma cutaneo basocellulare, stato di compromissione del sistema immunitario noto o sospetto, storia o alto rischio di tubercolosi o HCV, uso in corso di altri trattamenti antinfiammatori sistemici. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in rapporto 1:1:1, placebo, canakinumab 150 mg (CK150mg) o canakinumab 300 mg (CK300mg). Dopo l'arruolamento di 741 pazienti, una dose di 50 mg di canakinumab (CK50mg) è stata aggiunta su richiesta dell'agenzia regolatoria e il rapporto di randomizzazione è stato aggiustato di conseguenza 1.5(placebo):1:1:1. Tutte le dosi di canakinumab e placebo sono state somministrate per via sottocutanea una volta ogni 3 mesi; al dosaggio di 300 mg, il regime terapeutico era di 300 mg ogni 2 settimane per le prime due dosi, poi ogni 3 mesi. La stratificazione dei pazienti da randomizzare è stata eseguita tenendo conto del tempo dalla data indice dell'infarto del miocardio e alla fase dello studio (prima vs dopo l'inclusione del gruppo alla dose di 50 mg).

L'obiettivo primario dello studio ha riguardato la prima comparsa di infarto del miocardio non fatale, qualsiasi ictus non fatale o decesso cardiovascolare nell'analisi *time-to-event*. Lo studio aveva anche due obiettivi secondari chiave. Il primo includeva i componenti dell'obiettivo primario così come l'ospedalizzazione per angina instabile che porta a rivascolarizzazione urgente; il secondo, l'incidenza di diabete di tipo 2 di nuova insorgenza tra i pazienti con pre-diabete alla randomizzazione nell'analisi *time-to-event* (non riportato). Altri due obiettivi secondari hanno riguardato il decesso per qualsiasi causa e l'obiettivo composito di infarto del miocardio non fatale, qualsiasi ictus non fatale o decesso da tutte le cause.

Lo studio è stato designato per registrare, in tutti i gruppi, un totale di 1400 eventi secondo l'obiettivo primario, con l'arruolamento di 17.200 pazienti in un periodo di 5 anni. Nel dicembre 2013, su richiesta dello sponsor, la grandezza del campione è stata ridotta a 10.000 pazienti. Il periodo di follow-up è stato, inoltre, prolungato di un anno per mantenere il numero target di eventi. Le distribuzioni delle modifiche percentuali dal basale di PCR e IL-6 sono state confrontate tra il gruppo placebo e ogni gruppo canakinumab a intervalli di 48 mesi. Sebbene l'analisi primaria era basata su confronti diretti tra i singoli gruppi con differente dosaggio di canakinumab e il gruppo placebo, sono stati effettuati anche confronti tra i tassi di incidenza nel gruppo placebo e i tassi di incidenza nei gruppi con dosaggi a scalare di canakinumab

(usando score di 0,1,3 e 6 proporzionali alle dosi) e tra l'associazione di tutti i gruppi con canakinumab (CK50+150+300mg) vs placebo.

L'arruolamento dei pazienti è cominciato nell'aprile 2011 ed è stato completato nel marzo 2014; l'ultima visita è stata effettuata nel giugno 2017. Dei 17.482 pazienti che avevano avuto precedentemente infarto del miocardio, il 57,6% (n=10.061) erano stati sottoposti a randomizzazione e avevano ricevuto almeno una dose di canakinumab o placebo. Le cause più comuni di esclusione erano livelli di PCR inferiori a 2 mg/L (46,0% dei pazienti esclusi), tubercolosi attiva o fattori di rischio per tubercolosi (25,4%) e altre patologie concomitanti da escludere (9,9%). L'età media dei partecipanti sottoposti a randomizzazione era di 61 anni, il 25,7% dei pazienti era di sesso femminile e il 40,0% aveva diabete. Molti partecipanti erano stati sottoposti a precedenti procedure di rivascolarizzazione (66,7% dei pazienti intervento coronarico percutaneo e 14,0% bypass coronarico). Al basale, farmaci antitrombotici erano stati assunti dal 95,0% dei pazienti, ipolipemizzanti dal 93,4%, anti-ischemici dal 91,4% e inibitori del sistema renina-angiotensina dal 79,7%. I livelli medi di PCR iniziali erano di 4,20 mg/L, mentre quelli di colesterolo-LDL di 82,4 mg/dL.

Al 48° mese, la riduzione media dal basale dei livelli di PCR era maggiore del 26% nel gruppo con CK50mg, del 37% nel gruppo con CK150mg e del 41% nel gruppo con CK300mg rispetto al gruppo placebo ( $P < 0,001$  per tutti i confronti). Simili effetti sono stati osservati per i livelli di IL-6 (misurati fino a 12 mesi). Al contrario, l'uso di canakinumab è risultato in una riduzione non significativa dal basale nei livelli di colesterolo LDL o HDL e dal 4 al 5% di incremento medio nei livelli di trigliceridi.

Alla fine del periodo di follow-up, il 18,1% dei pazienti nel gruppo placebo ha sospeso il regime di trattamento rispetto al 18,7% dei pazienti nel gruppo CK50+150+300mg. Dopo un follow-up medio di 3,7 anni, il tasso di incidenza dell'obiettivo primario (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o decesso CV) era di 4,50 eventi per 100 anno-persona nel gruppo placebo, 4,11 nel gruppo CK50mg, 3,86 nel gruppo CK150mg e 3,90 nel gruppo CK300mg. Non è stato osservato alcun effetto significativo riguardo all'obiettivo primario nel gruppo CK50mg (Hazard Ratio=0,93;  $P=0,30$ ), mentre è risultato significativo nel gruppo CK150mg (HR vs placebo=0,85;  $P=0,02075$ , con una soglia di 0,02115). Nel gruppo CK300mg, l'HR era simile a quello del gruppo CK150mg, ma il *P value* non soddisfaceva la soglia pre-specificata (HR vs placebo=0,86;  $P=0,0314$ , con una soglia di 0,01058). Il *P value* per il trend tra i vari gruppi con differente dosaggio di canakinumab in confronto al placebo era di 0,02 e nel confronto tra gruppo CK50+150+300mg vs placebo di 0,02. Per l'obiettivo secondario, il tasso di incidenza era di 5,13 eventi per 100 anno-persona nel gruppo placebo, 4,56 nel gruppo CK50mg, 4,29 nel gruppo CK150mg e 4,25 nel gruppo CK300mg. Nel gruppo CK150mg, l'HR vs placebo per l'obiettivo secondario era 0,83 ( $P=0,00525$ , con una soglia di 0,00529), 0,90 nel gruppo CK50mg e 0,83 nel gruppo CK300mg. L'analisi degli obiettivi secondari addizionali indicava percentuali significativamente più basse rispetto al placebo nel gruppo CK150mg per l'infarto del miocardio; nel gruppo CK150mg e CK300mg per l'ospedalizzazione da angina instabile con urgente rivascolarizzazione; in tutti e 3 i gruppi per qualsiasi rivascolarizzazione coronarica. La mortalità da tutte le cause era simile in tutti i gruppi con canakinumab a vario dosaggio rispetto al placebo (HR=0,94; IC95%:0,83-1,06;  $P=0,31$ ). Nell'analisi relativa ai pazienti che avevano aderito al regime in studio, l'HR osservato era di 1,00 per il placebo, 0,90 per il gruppo CK50mg, 0,83 per CK150mg e 0,79 per CK300mg ( $P=0,003$ ). Per l'obiettivo chiave secondario, l'HR corrispondente era 1,00, 0,88, 0,80 e 0,77 ( $P < 0,001$ ).

La neutropenia è risultata l'evento avverso più comune tra i pazienti che ricevevano canakinumab rispetto al placebo, e un numero maggiormente significativo di decessi era stato attribuito a infezioni o sepsi nel gruppo CK50+150+300mg rispetto al placebo (tasso di incidenza=0,31 vs 0,18 eventi per 100 anni-persona;  $P=0,02$ ). Sei casi confermati di tubercolosi (5 in India e 1 in Taiwan) si sono verificati durante lo studio, con percentuali simili tra il gruppo CK50+150+300 e il placebo (0,06% in ciascun gruppo). Anche la trombocitopenia era l'evento più comune tra gli assuntori di canakinumab rispetto al placebo, anche se non vi erano differenze significative di emorragie. L'incidenza di reazioni al sito di iniezione non differiva significativamente tra i vari gruppi di canakinumab e placebo. A canakinumab erano associati, inoltre, meno casi di artrite, gotta e osteoartrite rispetto al placebo. La mortalità da cancro era significativamente più bassa con canakinumab piuttosto che con placebo.

I risultati dello studio CANTOS suggeriscono che canakinumab riduce in maniera significativa i

livelli di PCR dal basale, in confronto al placebo, senza ridurre i livelli di colesterolo LDL; la dose di 150 mg ha determinato, peraltro, un'incidenza significativamente più bassa di eventi cardiovascolari ricorrenti rispetto al placebo.

Nell'**editoriale di accompagnamento**, *Harrington RA* ha sottolineato che lo studio di Ridker et al. è stato modificato, dopo l'arruolamento, in due modi. Lo studio ha, infatti, avuto inizio con gruppi di pazienti sottoposti ad un dosaggio di 150 e 300 mg di canakinumab, ma successivamente è stata aggiunta, su richiesta dell'agenzia regolatoria, una dose da 50 mg. Gli sperimentatori inizialmente avevano intenzione di arruolare 17.200 pazienti, ma poi lo sponsor ha optato per una riduzione del campione a 10.000. E' stato, pertanto, necessario ampliare il periodo di follow-up per permettere di raggiungere l'adeguato numero di pazienti. Un follow-up più lungo generalmente aiuta ad evidenziare e talvolta accentuare i benefici quando trattasi di patologie croniche, come nel caso di aterosclerosi coronarica. Nessuna di queste decisioni prese durante lo studio ha probabilmente influito sull'interpretazione dello stesso; tuttavia, la trasparenza nel descrivere tali problematiche è importante. Nonostante il grande interesse nei confronti di un nuovo approccio per il trattamento della patologia coronarica, sarebbe necessaria una migliore comprensione dei rischi e benefici ad esso associati. Maggiori informazioni sarebbero, infatti, necessarie in merito al rischio di infarto del miocardio, così come di infezioni fatali, per comprendere i reali benefici clinici di canakinumab. Inoltre, qualsiasi discussione sull'uso di canakinumab in pazienti con pregresso infarto miocardico deve tener conto dei costi, che sono in generale alti. Infatti, tali costi sono adatti per il trattamento di patologie rare, ma non per comuni indicazioni d'uso, come la malattia coronarica, anche se la somministrazione prevista è ogni 3 mesi. Ad ogni modo, *Harrington RA* è dell'opinione che, avendo ora a disposizione una molecola agente sull'infiammazione e sull'autoimmunità che ha mostrato benefici clinici, si può ulteriormente indagare al fine di identificare molecole ancor più efficaci e che non incrementino il rischio di morte da infezioni come osservato con canakinumab. Poiché i benefici clinici di canakinumab osservati nello studio CANTOS sono modesti, non si può ancora giustificare l'uso di routine nei pazienti con pregresso infarto miocardico finché non saranno disponibili ulteriori informazioni sul rapporto rischio/beneficio e una rivalutazione dei costi.

**Parole chiave:** canakinumab, aterosclerosi, infiammazione, studio clinico randomizzato e controllato

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato da Novartis.

**Riferimento bibliografico:**

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ;

CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1119-1131

*Editoriale:* Harrington RA. Targeting Inflammation in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1197-1198. doi: 10.1056/NEJMe1709904. Epub 2017 Aug 27.

**Confronto tra il regime poli-chemioterapico con tre agenti (FOLFOXIRI) e con due agenti (FOLFOX o FOLFIRI) come trattamento di prima linea del cancro del colon-retto metastatico: una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi**

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

La chemioterapia di prima linea del cancro del colon-retto metastatico (mCRC) è basata sull'utilizzo di una fluoropirimidina (FP) 5-fluorouracile (5-FU) (IV) oppure capecitabina orale in varie combinazioni e dosaggi. Le attuali linee guida raccomandano regimi basati su combinazioni di diversi agenti con oxaliplatino (FOLFOX, fluorouracile, leucovorina, oxaliplatino o XELOX, capecitabina più oxaliplatino) o con irinotecano (FOLFIRI, fluorouracile, leucovorina, irinotecano). Questi regimi polichemioterapici si sono mostrati superiori al 5-FU+FA (Acido folico) da solo. La terapia biologica basata sull'utilizzo di anticorpi monoclonali inibitori del

fattore di crescita epidermico (EGFR) o del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), è attualmente considerata il trattamento di prima scelta per la terapia di prima linea del mCRC. Le linee guida cliniche, infatti, raccomandano l'aggiunta dei biologici ai suddetti regimi polichemioterapici sulla base dello stato di mutazione di RAS del paziente. In particolare, l'associazione tra un regime polichemioterapico con tre agenti (5-FU, oxaliplatino e irinotecano), in combinazione con i biologici (FOLFOXIRI), è stato oggetto di studio come terapia di prima linea per il trattamento del mCRC. I risultati hanno mostrato un'aumentata attività antitumorale sebbene associata ad un'elevata tossicità. Vi è pertanto incertezza riguardo i reali benefici clinici derivanti da tale associazione. Appare pertanto essenziale comparare i profili di efficacia, di sicurezza e di tollerabilità della polichemioterapia con tre agenti (FOLFOXIRI) verso la polichemioterapia con due agenti (FOLFOX o FOLFIRI) come terapia di prima linea per il trattamento del mCRC inoperabile.

Scopo di questo studio è stato quello di effettuare una revisione sistematica e una meta-analisi di studi clinici controllati randomizzati (RCT) che hanno paragonato il regime FOLFOXIRI verso i regimi FOLFOX o FOLFIRI come terapia di prima linea del trattamento del mCRC.

I metodi e le relazioni di questo studio sono basati sulle linee guida PRISMA e SAMPL. L'identificazione elettronica dei report è stata eseguita sui seguenti database: Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS e sui registri dei trials clinici (International Clinical Trials Registry Platform of WHO e Clinicaltrials.gov). L'ultima ricerca elettronica è stata eseguita nel gennaio del 2017. Sono stati anche controllati in maniera incrociata le referenze di studi clinici controllati randomizzati (RCT) potenzialmente eleggibili. Erano inclusi 8 RCT, comprendenti 1732 pazienti. Di questi 1732 pazienti 860 ricevevano FOLFOXIRI (con o senza bevacizumab) e 872 al regime con due agenti (con o senza bevacizumab). Tre studi clinici, (STEAM (Bendell et al., 2016), FOCUS (Maughan et al., 2014) e METHEP (Ychou et al., 2013) riportavano altri trattamenti terapeutici con regimi chemioterapici sostanzialmente diversi da FOLFOXIRI, FOLFIRI e FOLFOX, e non erano inclusi nell'analisi. Mutazioni di KRAS e BRAF erano adeguatamente bilanciate tra il braccio di controllo e quello sperimentale.

Nell'analisi combinata, FOLFOXIRI era associato con un miglioramento dell'efficacia, in particolare con il 25% di incremento della sopravvivenza (95%CI: 10-37%). Il regime FOLFOXIRI era anche associato ad un incremento della tossicità. In particolare si osservava un incremento non-significativo del 25% del rischio di sviluppare eventi avversi di grado  $\geq 3$  (95% CI: -3 to 61%) ed un incremento di 1.83 (95% CI: 1.62-2.07) del rischio relativo di comparsa di eventi avversi di grado  $\geq 3$ . FOLFOXIRI era anche associate ad un rischio più elevato di neurotossicità, neutropenia, diarrea, mucositi, e alopecia. Nonostante l'aumentato rischio di neutropenia, non si è osservato un incremento del rischio di neutropenia febbrile con il regime FOLFOXIRI ( $P=0.09$ ). Non si sono osservate differenze nel numero di interruzioni della terapia tra i diversi gruppi di trattamento ( $P=0.72$ ), sebbene le interruzioni della terapia dovute alla comparsa di eventi avversi siano state più comuni tra i partecipanti del gruppo FOLFOXIRI (RR, 1.56; 95% CI, 1.07-2.28; I<sup>2</sup> =29%).

Pertanto si può concludere che il regime di prima linea FOLFOXIRI produce significativi benefici clinici in termini di efficacia a spese di un'elevata tossicità. Ulteriori dati sono necessari per caratterizzare in maniera più approfondita la sicurezza di questo regime e di valutare le combinazioni migliori in termini di efficacia e sicurezza con gli agenti biologici.

Conclusione: I risultati di questo studio suggeriscono che il regime di prima linea FOLFOXIRI produce significativi benefici clinici in termini di efficacia a spese di un'elevata tossicità.

**Riferimento bibliografico:** Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A Systematic review and meta-analysis.

Rui Pedro Marquesa, Gonçalo S. Duarte, Carmelo Sterrantinof, Helena Luna Pais, António Quintela, Ana Paula Martins, João Cost. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 118 (2017) 54-62.

**Conflitto di interessi:** Nessuno dichiarato

**Bivalirudina vs eparina in pazienti con infarto miocardico**

A cura del Dott. Luca Gallelli

La terapia anticoagulante con eparina o bivalirudina in combinazione con farmaci antiaggreganti piastrinici come l'aspirina, gli inibitori P2Y12 e gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, è comunemente impiegata al fine di migliorare gli esiti clinici e angiografici in pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) per sindromi coronariche acute. L'obiettivo della terapia anticoagulante è bilanciare il rischio delle complicanze trombotiche e di quelle emorragiche. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che la terapia a base di bivalirudina si associa ad un minor rischio emorragico rispetto al trattamento con aspirina, sebbene altri studi clinici abbiano fornito evidenze contrastanti.

È stato condotto uno studio clinico al fine di valutare gli effetti della bivalirudina sulla riduzione del tasso di morte da tutte le cause, infarto miocardico (IMA) ed eventi emorragici maggiori rispetto alla monoterapia con eparina (senza uso pianificato di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa) in pazienti con IMA con o senza sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI o NSTEMI) sottoposti a PCI con accesso radiale ed in trattamento con inibitori P2Y12.

Lo studio clinico, multicentrico, randomizzato e condotto in aperto, ha arruolato pazienti con IMA STEMI e NSTEMI, in trattamento con un potente inibitore P2Y12 (ticagrelor, prasugrel o cangrelor), trattati con bivalirudina o eparina durante la PCI ed inclusi nel registro VALIDATE-SWEDEHEART. Lo studio non ha incluso i pazienti sottoposti a trattamento pianificato con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa e coloro che, prima di essere sottoposti ad angiografia, sono stati trattati con più di 5000 U di eparina endovenosa o più di 3000 U di eparina intra-arteriosa. I pazienti arruolati sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, in due gruppi di trattamento prima di essere sottoposti a PCI: bivalirudina, somministrata tramite infusione endovenosa in bolo alla dose di 0,75 mg/kg (gruppo 1) e eparina alla dose di 70-100 U/kg (gruppo 2). Lo studio ha valutato, in qualità di endpoint primario, gli effetti del trattamento con bivalirudina o eparina su mortalità da tutte le cause, IMA o eventi emorragici maggiori a 180 giorni. Sono rientrati, invece, tra gli endpoint secondari l'analisi dell'endpoint primario per tipo di infarto STEMI o NSTEMI, ictus e trombosi da stent.

Lo studio è stato condotto presso 25 centri PCI in Svezia. Da giugno 2014 a settembre 2016, lo studio ha arruolato complessivamente 6.006 pazienti (3.005 con STEMI e 3.001 con NSTEMI). Di tali pazienti, 3.004 sono stati randomizzati nel gruppo bivalirudina e 3.002 nel gruppo eparina. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel tasso di endpoint primario tra i due gruppi 30 giorni dopo la PCI. Dopo 180 giorni di trattamento, l'endpoint primario è stato verificato nel 12,3% dei pazienti trattati con bivalirudina (369/3.004) e nel 12,8% di pazienti trattati con eparina (383/3.002) (*hazard ratio* [HR], 0,96; Intervallo di Confidenza [CI] 95%, 0,83 a 1,10; P=0,54). L'IMA è comparso nel 2% dei pazienti trattati con bivalirudina e nel 2,4% dei pazienti trattati con eparina (HR, 0,84; IC95%, 0,60 a 1,19; P=0,33). Infine, l'8,6% dei pazienti di entrambi i gruppi ha presentato un evento di sanguinamento maggiore (HR, 1,00; IC95%, 0,84 a 1,19; P=0,98), mentre lo 0,4% dei pazienti trattati con bivalirudina e lo 0,7% dei pazienti trattati con eparina ha presentato trombosi da stent (HR, 0,54; 95% CI, 0,27 a 1,10; P=0,09). L'endpoint primario "morte" è stato verificato nel 2,9% dei pazienti nel gruppo bivalirudina e nel 2,8% nel gruppo eparina (HR, 1,05; 95% CI, 0,78 a 1,41; P=0,76). Non sono state documentate differenze tra pazienti STEMI e NSTEMI.

Il tasso di endpoint composito di mortalità da tutte le cause, infarto del miocardio o eventi emorragici in pazienti sottoposti a PCI per infarto miocardico non è risultato inferiore tra coloro che hanno ricevuto la terapia a base di bivalirudina rispetto ai pazienti trattati con eparina.

I risultati di questo studio sono contrastanti con quanto emerso nel corso di altri studi clinici. Ad esempio, lo studio clinico BRIGHT ha dimostrato che la bivalirudina si associa ad un ridotto

tasso di eventi avversi ischemici ed emorragici rispetto all'eparina, mentre altri studi clinici hanno riportato un più alto tasso di trombosi da stent con bivalirudina rispetto all'eparina.

Il presente studio presenta una serie di limitazioni: vista l'esclusione di pazienti ad alto rischio di comparsa dell'endpoint primario, la popolazione inclusa nello studio non è rappresentativa della popolazione generale sottoposta a PCI per infarto miocardico acuto; lo studio è stato condotto in aperto ed è, dunque, soggetto ai comuni bias di interpretazione dei risultati sugli outcome prefissati; infine, poiché le informazioni al *follow-up* sono state ottenute tramite contatti telefonici o revisione di cartelle cliniche non è possibile escludere la perdita di importanti informazioni.

**Parole chiave:** infarto miocardico, eparina, bivalirudina, efficacia, VALIDATE-SWEDEHEART.

#### **Conflitto di interessi:**

Questo studio è stato finanziato da Swedish Heart-Lung Foundation, Swedish Research Council, AstraZeneca, Medicines Company, Swedish Foundation for Strategic Research.

#### **Riferimenti bibliografici**

Erlinge et al. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1706443.

### **Revisione sistematica e meta-analisi sull'efficacia e la sicurezza degli inibitori selettivi della captazione della serotonina e degli inibitori della captazione della serotonina-norepinefrina nei disturbi psichiatrici comuni negli adolescenti e nei bambini**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

I disturbi depressivi (DDs), i disturbi d'ansia (AD), il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) ed il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) sono tra le patologie mentali più comuni nei bambini e negli adolescenti. Sono inoltre importanti preoccupazioni per la salute pubblica e prevedono un rischio a lungo termine di complicazioni per la salute degli individui affetti. Pertanto, la diagnosi precoce ed il corretto trattamento sono d'importanza cruciale. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono considerati il trattamento di prima linea per questi disturbi, mentre gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) sono utilizzati come farmaci di seconda o terza linea, data la limitata disponibilità di dati sperimentali per supportarne l'uso.

Dal rilascio della fluoxetina a metà degli anni '80, il numero di SSRI e SNRI è cresciuto sostanzialmente. Tuttavia, il loro uso nei bambini e negli adolescenti è ancora discusso, indicando così la necessità di ulteriori ricerche sulla loro sicurezza ed efficacia e sull'efficacia comparata dei nuovi SNRI e SSRI. Le recenti meta-analisi hanno generato molte domande circa i vantaggi complessivi rispetto ai costi d'utilizzo degli SSRI per trattare la depressione maggiore nei bambini e negli adolescenti. La piccola quantità di ricerche sugli SNRI per il DD pediatrico ha avuto risultati misti. Una meta-analisi sulla depressione pediatrica ha rivelato che la terapia basata su SSRI differiva significativamente dal placebo in termini d'efficacia, mentre non sono state riscontrate differenze con l'utilizzo di SNRI ed antidepressivi triciclici. Esistono anche dati rilevanti relativi al trattamento degli AD e OCD nella popolazione pediatrica. Questi ultimi suggeriscono che la maggior parte dei SSRI presenta un rapporto rischio-beneficio favorevole, mentre non esistono dati insufficienti per i rimanenti SSRI. Ci sono stati relativamente pochi studi sugli SNRI per l'AD pediatrico, nonostante l'unico agente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per questo disturbo sia la duloxetina (SNRI).

Studi sulla sicurezza e tollerabilità hanno indicato un elevato rischio di sviluppare eventi avversi emergenti durante il trattamento (treatment-emergent adverse events, TEAE) quali il mal di testa e la nausea, specialmente durante il trattamento con un antidepressivo per il disturbo depressivo pediatrico. Sono stati anche riportati eventi severi (severe adverse events, SAE), come un aumento del rischio di pensieri e comportamenti suicidi negli adulti e nei giovani che utilizzano antidepressivi. Questo ha portato all'implementazione di un avvertimento (black box) sulle etichette di tutti gli antidepressivi utilizzati in pazienti pediatrici (FDA, 2004).

Non ci sono recenti meta-analisi che si siano concentrate sulle possibili differenze dei profili di eventi avversi degli SSRI e SNRI in pazienti pediatrici con differenti disturbi psichiatrici. Infine, c'è un crescente numero di letteratura riguardante il ruolo degli effetti placebo negli studi sugli SSRI e SNRI, basati su risposte al placebo sia nella popolazione adulta che nella popolazione pediatrica. Fattori come il contatto con il personale medico possono portare a tassi di risposta al placebo elevati nel disturbo depressivo. Prima dello studio qui riportato, solo un'altra revisione o meta-analisi aveva esaminato l'uso di SSRI e SNRI per il trattamento di DD, AD, OCD e PTSD pediatrici. Tuttavia, questo precedente studio risultava ormai datata essendo stata svolta circa dieci anni fa e non includendo 11 studi primari (n = 2068 pazienti) ormai completati. La revisione precedente non includeva inoltre studi sulla duloxetine.

L'obiettivo di questa revisione sistematica era di esaminare l'efficacia e la sicurezza degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e degli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) nei disturbi depressivi, d'ansia, ossessivo-compulsivo e nel disturbo post-traumatico in bambini ed adolescenti. È stata inoltre valutata secondariamente l'eventuale risposta alla terapia con placebo.

Lo studio è stato condotto secondo la dichiarazione PRISMA. PubMed, EMBASE, PsycInfo, Cochrane e Web of Science sono stati valutati per fonti bibliografiche fino al 7 agosto 2016. Sono poi stati valutati [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [fda.gov](http://fda.gov) e controllati i riferimenti degli studi inclusi nelle precedenti revisioni. In totale questa ricerca aveva restituito 4899 articoli selezionati e revisionati in modo dipendente da 3 autori. Sono stati inclusi studi randomizzati, in doppio cieco e placebo-controllati sugli SSRI e SNRI in bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni. Le diagnosi di DD, AD, OCD o PTSD dovevano essere validate in base ai criteri DSM-III, DSM-III-R o DSM-IV-TR. Erano consentite eventuali comorbidità. Sono stati esclusi gli antidepressivi di vecchia generazione (ad es. inibitori della monoammina ossidasi e gli antidepressivi triciclici). Lo studio è stato approvato dal Boston Children Hospital.

La qualità degli studi inclusi è stata valutata in base al Cochrane Risk of Bias Assessment Tool, con valutazioni di qualità finali basate sul consenso tra i differenti autori coinvolti. L'esito primario definito dagli autori è stato scelto come la sola misura di esito per ogni studio. Dovevano essere disponibili dati di pre-intervento e post-intervento o dati di risposta alla terapia. I risultati dovevano essere riportati con una scala specifica convalidata e specifica per ogni disordine (es. la scala di valutazione della depressione dei bambini) o con una scala generale di gravità (es, Clinical Global Impression-Severity Scale). Sono stati inclusi solo dati di esito continuo per evitare i limiti dovuti a dicotomizzazioni dei dati continui. I dati esaminati includevano informazioni demografiche della popolazione trattata, tassi di abbandono della terapia, eventi avversi, informazioni sulla sicurezza e punteggi di valutazione all'inizio (baseline) ed alla fine del trattamento. Non sono stati considerati i dati ottenuti dopo estensioni open-label o successivi al punto finale predefinito degli studi valutati.

Per ciascuno studio sono state considerate 3 valutazioni (effect sizes). In primo luogo è stata valutata la differenza nella risposta tra placebo e farmaci come punteggi medi di cambiamento di pre-analisi vs post-analisi nei rispettivi gruppi. Le dimensioni degli effetti sono state calcolate come Hedges g. Sono stati utilizzati modelli ad effetti casuali anziché modelli ad effetti fissi per la natura eterogenea degli studi inclusi e per la limitata dimensione del campione. L'eterogeneità è stata valutata calcolando il Q, il  $\tau^2$  e l' $I^2$ . Le differenze di dimensione degli effetti tra i sottogruppi sono state analizzate usando un modello di effetti misti (mixed-effects model). Le analisi dei moderatori sono state condotte per 6 moderatori continui (durata del trattamento, anno di pubblicazione, durata della malattia, età dell'insorgenza, numero di siti e gravità alla baseline) e 4 moderatori di categoria (placebo, comorbidità, siti del trattamento e fonte primaria del finanziamento). Per valutare il rischio di eventi avversi nei diversi gruppi (antidepressivi e placebo), è stato utilizzato il rapporto di rischio (RR) per TEAE, SAE ed eventuale sospensione dello studio a causa di eventi avversi. Tali test sono stati calcolati utilizzando un modello di effetti casuali (random-effects model). Per i calcoli e l'analisi statistica sono stati utilizzati i software Comprehensive Meta-Analysis, (version 3, Biostat) e R (version 3.2.1, R Foundation)

Sono stati individuati 35 lavori pubblicati ed 1 non pubblicato basati su studi randomizzati in doppio cieco, con 6778 partecipanti (3484 [51,4%] femminile, età media [SD], 12,9 [5,1] anni) che hanno confrontato l'utilizzo di un SSRI o SNRI con placebo in pazienti di età inferiore



ai 18 anni con diagnosi di AD (numero di studi,  $n = 10$ ), DD ( $n = 17$ ), OCD ( $n = 8$ ) o PTSD ( $n = 1$ ). Uno studio ha riportato due trial clinici che sono stati trattati indipendentemente per le analisi ed un altro ha confrontato la combinazione di un farmaco ed intervento psicosociale al gruppo placebo trattato esclusivamente con intervento psicosociale, ed è pertanto stato escluso dalle analisi di risposta farmacologica.

L'analisi combinata considerando tutti i disturbi ha dato una piccola differenza rispetto al placebo ( $g = 0,32$ ; 95% CI, 0,25-0,40;  $P < 0,001$ ). Nell'analisi tra i differenti gruppi, stratificati per disfunzione, l'AD ( $g = 0,56$ , 95% CI, 0,40-0,72,  $P < 0,001$ ) e l'OCD ( $g = 0,39$ ; 95% CI, 0,25 a 0,54;  $P < 0,001$ ) non differivano notevolmente l'uno dall'altro ( $P = 0,14$ ), ma entrambi hanno avuto maggiore risposta farmacologica rispetto al disturbo depressivo (AD vs DD:  $P < 0,001$  e OCD vs DD:  $P = 0,02$  con una  $g = 0,20$ ; 95% CI, da 0,13 a 0,27;  $P < 0,001$ ). L'analisi per valutare le differenti risposte a farmaci diversi ha mostrato dimensioni minime d'effetto per il citalopram ( $g = 0,18$ , 95% CI, -0,18 a 0,54,  $P = 0,33$ ) e l'escitalopram ( $g = 0,18$ , 95% CI, 0,01-0,34,  $P = 0,03$ ) e la dimensione massima d'effetto per la fluvoxamina ( $g = 0,68$ , 95% CI, -0,05 a 1,41,  $P = 0,07$ ). Quest'ultima però non è risultata significativa per il piccolo numero di studi.

Nell'analisi tra i differenti gruppi stratificati per categoria di farmaco, gli SSRI e SNRI non differivano significativamente nel trattamento del DD ( $Q = 0,431$ ;  $P = 0,51$ ), ma gli SSRI erano significativamente migliori nel gruppo con AD ( $Q = 4,161$ ;  $P = 0,04$ ). Nessun studio aveva valutato l'uso SNRI in OCD.

L'analisi di efficacia differente tra farmaci, stratificata per disordine, non ha dato alcuna differenza significativa ( $P = 0,07$ ) tra gli studi riguardanti l'AD ( $g = 1,68$ ; CI, 1,56-1,79;  $P < 0,001$ ) e il DD ( $g = 1,85$ ; 95% CI,  $P < 0,001$ ) rispetto agli studi in pazienti con OCD ( $g = 1,01$ , 95% CI, 0,88-1,14,  $P < 0,001$ ). La duloxetina ha dato la risposta più grande ( $g = 1,95$ ; 95% CI, 1,73-2,18;  $P < 0,001$ ) e la fluvoxamina la risposta farmacologica più piccola ( $g = 1,22$ ; 95% CI, 0,41-2,02;  $P = 0,003$ ), senza però differenze significative tra i due farmaci ( $Q = 3,021$ ;  $P = 0,08$ ). L'analisi combinata di tutti i disturbi ha evidenziato una risposta alla terapia farmacologica con una  $g = 1,65$  (95% CI, 1,52-1,78;  $P < 0,001$ ), senza differenze significative tra SSRI e SNRI sia nel gruppo con DD ( $Q = 2,351$ ;  $P = 0,13$ ) che nel gruppo con AD ( $Q = 0,341$ ;  $P = 0,56$ ).

L'analisi della risposta al placebo stratificata per disordine ha evidenziato una maggiore risposta al placebo negli studi in pazienti con DD ( $g = 1,57$ ; 95% CI, 1,36-1,78;  $P < 0,001$ ), significativamente maggiore ( $P < 0,001$ ) rispetto agli studi in pazienti con AD ( $g = 1,03$ , 95% CI, 0,84-1,21,  $P < 0,001$ ). La risposta moderata al placebo nel gruppo con OCD ( $g = 0,63$ ; 95% CI, 0,47-0,79;  $P < 0,001$ ) era significativamente inferiore a quella dei gruppi con DD ( $P < 0,001$ ) ed AD ( $P = 0,002$ ). L'analisi combinata su tutti i disturbi considerati ha dato una dimensione della risposta al placebo pari a  $g = 1,23$  (95% CI, 1,06-1,39;  $P < 0,001$ ).

Ventisei studi (26) hanno riportato la percentuale di pazienti con TEAE, 26 studi hanno riportato il numero medio di TEAE per paziente per tutti i sintomi, mentre 15 studi hanno riportato entrambi i metodi di segnalazione. I pazienti che hanno assunto un antidepressivo hanno sviluppato più TEAE (primo metodo di segnalazione: RR, 1,07; 95% CI; 1,01-1,12;  $P = 0,01$ ; secondo metodo di segnalazione: RR; 1,49; 95% CI; 1,22-1,82;  $P < 0,001$ ) e SAE (RR, 1,76; 95% CI, 1,34-2,32;  $P < 0,001$ ) rispetto al placebo. Nessuna differenza significativa è stata trovata tra TEAE o SAE dovuti alla terapia con SSRI o SNRI. La sospensione del trattamento per eventi avversi è stata più frequente nel gruppo trattato con antidepressivi rispetto al gruppo trattato con placebo (RR, 1,79, 95% CI, 1,38-2,32,  $P < 0,001$ ).

Nessuno dei moderatori analizzato è risultato rilevante in una meta-regressione multivariata.

Questo studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, nessuno degli studi clinici randomizzati includeva direttamente l'efficacia comparata della terapia in differenti disturbi. Di conseguenza la valutazione dell'efficacia relativa degli SSRI o SNRI per ogni singolo disordine è stata valutata solo indirettamente. In secondo luogo, sebbene la meta-analisi includesse pure studi non pubblicati, il bias di segnalazione degli studi con risultati positivi potrebbe avere influenzato una rappresentazione eccessivamente positiva dei risultati trovati. In terzo luogo, vi era un'elevata variabilità nell'età media o nella distribuzione dell'età dei pazienti reclutati negli studi clinici analizzati. La risposta farmacologica agli SSRI e SNRI è risultata inferiore nei bambini rispetto agli adolescenti, in parte correlata ad una risposta più elevata al placebo nei bambini.

Ci sono alcune prove di evidenza del beneficio degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e degli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) nei bambini e negli adolescenti, ma a causa del rischio più elevato di eventi avversi gravi sarebbe importante svolgere un'analisi dei costi e dei benefici per ogni singolo farmaco.

I diversi metodi di segnalazione di eventi avversi hanno portato ad analisi di sottogruppi basati solo su pochi studi e dovrebbero quindi essere considerati preliminari, richiedendo ulteriori indagini. Inoltre, i criteri di inclusione restrittivi degli studi clinici, quali la non inclusione di comorbidità ed una soglia di severità dei sintomi più elevata, rendono difficile generalizzare i risultati alle popolazioni trattate nella pratica clinica comune. Infine, la valutazione della terapia del PTSD è stata limitata esclusivamente ad uno studio che rispettava i criteri di inclusione proposti.

**Parole chiave:**

Psichiatria, Bambini, Adolescenti, Eventi Avversi, Revisione Sistemica.

**Conflitto di interessi:**

Negli ultimi 3 anni, il dottor Kessler ha ricevuto il sostegno per i suoi studi epidemiologici da Sanofi Aventis, è stato consulente retribuito per Johnson & Johnson Wellness and Prevention ed è nel consiglio di amministrazione di Johnson & Johnson Services Inc Lake Nona Life Project. Dr. Kessler è co-proprietario di DataStat, Inc., società di ricerca di mercato che svolge attività di ricerca nel campo sanitario. Gli altri autori non hanno dichiarato conflitti di interesse rilevanti.

**Riferimenti bibliografici:**

Locher C, Koechlin H, Zion SR, Werner C, Pine DS, Kirsch I, Kessler RC, Kossowsky J. Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry, 2017 Aug 30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2432. [Epub ahead of print].

**Efficacia a lungo termine di adalimumab in pazienti con artrite reumatoide: una analisi osservazionale su pazienti affetti da artrite reumatoide presenti nel registro Corona**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

In letteratura sono presenti pochi dati relativi all'efficacia a lungo termine di adalimumab in pazienti con artrite reumatoide.

Scopo di questo studio osservazionale è stato quello di valutare nel mondo reale la persistenza a lungo termine (>10 anni) del trattamento con adalimumab e la sua efficacia in pazienti affetti da artrite reumatoide (RA).

Corona è un registro pensato per raccogliere informazioni sull'utilizzo, l'efficacia e la sicurezza di agenti terapeutici usati nel trattamento dell'RA. Il registro, fondato da reumatologi accademici, è centrato sulla malattia e dunque raccoglie informazioni su qualsiasi trattamento faccia il paziente. Nel gennaio 2017 il registro ha raccolto informazioni da circa 170 strutture private e universitarie presenti in 40 Stati degli USA, in cui lavorano circa 670 reumatologi. Il registro ha iniziato a collezionare dati a partire dal 2001 e i pazienti inclusi nel registro vengono visitati ogni 3-6 mesi nella struttura dove vengono seguiti.

Nello studio sono stati inclusi tutti gli adulti con RA che avevano precedentemente effettuato una visita e che hanno iniziato ad assumere adalimumab essendo naïve al trattamento con altri immunomodulatori con target specifico (cioè biotecnologici e farmaci di sintesi che modificano il corso della malattia [DMARD]). La persistenza del trattamento con adalimumab è stata valutata per l'intera popolazione, anche per chi aveva iniziato il trattamento da meno di 12 mesi. Sono state anche considerate le ragioni che hanno portato all'abbandono del trattamento o al passaggio ad un altro trattamento. L'attività di malattia è stata valutata tramite il CDAI (indice di attività clinica)(CDAI<2,8, remissione; CDAI 2,8-10, attività bassa; CDAI 10-22,

attività moderata; CDAI >22, attività alta) basato sul numero di articolazioni tumefatte (SJC 0-28), numero di articolazioni dolenti (TJC 0-28), valutazione globale del medico (VAS 0-100) e rigidità mattutina (della durata inferiore o superiore ad 1 ora). Il CDAI nel periodo tra le due visite è stato calcolato interpolando in modo lineare il CDAI osservato alle due visite. È stata considerata riacutizzazione della malattia: un incremento di CDAI di 8 punti; un aumento nella frequenza di somministrazione di adalimumab non osservato nei primi 6 mesi di trattamento; inizio del trattamento con metotressato, leflunomide o sulfasalazina; un aumento nella frequenza di somministrazione di questi DMARD non osservato nei primi 6 mesi di trattamento con questi farmaci; un aumento nella dose di prednisolone superiore ai 5 mg; o una combinazione di questi cambi. Poi è stata calcolata la frequenza di riacutizzazione, definita come numero di riacutizzazioni diviso il numero di anni di follow-up. La durata del trattamento è stata valutata fino agli 8 anni, perché il numero di pazienti trattati per più di 8 anni era troppo piccolo per permettere un'analisi statisticamente significativa. È stata anche valutata la mHAQ (questionario per la valutazione della salute, modificato) con una scala che va da 0 a 3. Nell'agosto 2016 erano presenti nel registro Corrona 1912 pazienti recrutabili per lo studio. Di questi, 1791 avevano almeno 1 anno di follow-up e dunque sono stati inclusi nell'analisi relativa alla persistenza del trattamento. Tra questi, 746 avevano proseguito la terapia per almeno 1 anno e dunque sono stati valutati relativamente all'efficacia del trattamento. All'inizio del trattamento, l'età media dei pazienti era di 53,9 (SD 11,8) anni e la durata media della malattia era 7 anni (SD 8,4). I pazienti erano in maggioranza femmine (77%) e bianchi (90%). All'inizio del trattamento, la media CDAI era 19,9 (SD 13,6), con la maggior parte dei pazienti con una attività di malattia moderata (38%) o severa (35%), e la mHAQ media era 0,5 (SD 0,5), con il 43% dei pazienti con una mHAQ  $\geq$  0,5. La maggior parte dei pazienti (82%) aveva una rigidità mattutina con il 62% di questi che dichiarava una durata della rigidità superiore ad 1 ora.

La percentuale di pazienti che hanno continuato la terapia con adalimumab è stata del 64%, 48%, 27% e 13% a 1, 2, 5 e 10 anni, rispettivamente. Per vedere se la disponibilità di altri farmaci biotecnologici ha influenzato la persistenza del trattamento in questi ultimi anni, è stata valutata la persistenza prima e dopo il 2009. La persistenza è risultata superiore nei 1075 pazienti che hanno iniziato la terapia durante o prima il 2009, che nei 837 pazienti che hanno iniziato la terapia dopo il 2009 ( $p=0,001$ , con una differenza di circa il 7% a 1 e 2 anni). Durante gli 8 anni di follow-up, un numero significativo di pazienti ha ottenuto una bassa attività di malattia o remissione. In particolare, il 67%, il 79% e il 90% dei pazienti erano in remissione a 1, 5 e 8 anni, rispettivamente. Il numero di pazienti in trattamento con adalimumab è diminuito col passare del tempo, ma i pazienti ancora in trattamento con questo farmaco hanno diminuito in media, anno dopo anno, l'attività di malattia. D'altra parte, è ragionevole ritenere che quei pazienti in cui adalimumab non riusciva a controllare la malattia hanno abbandonato il trattamento. Nel primo anno di trattamento, nei pazienti trattati con adalimumab si è osservata una diminuzione significativa di 3,6, 4 e 13,5 punti di SJC, TJC e punteggio del dolore, rispettivamente. Miglioramenti simili sono stati osservati nella VAS e nella mHAQ. Questi miglioramenti sono rimasti stabili negli 8 anni di follow-up per i pazienti rimasti in trattamento con adalimumab. La frequenza di riacutizzazioni è stata di 0,43 riacutizzazioni per persona per anno e non è aumentata durante il periodo di follow-up per quei pazienti che hanno continuato il trattamento con adalimumab. Durante il primo anno di trattamento una buona parte del tempo (54%) è stata vissuta in remissione o bassa attività di malattia. Questa percentuale si è mantenuta costante negli anni successivi.

Dei 105 pazienti che hanno smesso di assumere adalimumab nel primo anno di trattamento, solo il 25% è passato ad un altro farmaco biotecnologico nella stessa visita in cui adalimumab è stato interrotto, mentre il 42% è passato ad un altro farmaco biotecnologico entro 1 anno dalla interruzione di adalimumab. Il 38% dei pazienti era in remissione/basso grado di attività della malattia quando ha interrotto adalimumab. Per 36 pazienti (34%) si conosce il motivo che ha portato all'interruzione del trattamento: 21 pazienti hanno interrotto adalimumab a causa di una mancata efficacia, 6 a causa di effetti avversi e 9 per altre ragioni non legate a efficacia o sicurezza.

Un punto a favore dello studio è il grande numero di pazienti e la possibilità di conoscere inizio e termine del trattamento e l'efficacia nel tempo. Purtroppo, la prima versione del questionario messo a punto da Corrona non prevedeva di indicare obbligatoriamente il motivo

dell'interruzione del trattamento. Per cui, per molti pazienti non è noto il motivo dell'interruzione dell'adalimumab.

Un punto importante a favore dello studio rispetto agli studi clinici randomizzati e controllati è che tutti i pazienti sono stati inclusi nella valutazione degli effetti di adalimumab, inclusi quelli con comorbidità o attività minima di malattia, rappresentando in modo molto più fedele gli effetti del trattamento sui pazienti del mondo reale.

Limiti dello studio sono la frequenza con cui sono state effettuate le visite di controllo (3-6 mesi) e, soprattutto, il bias rappresentato dall'alta probabilità che continuino il trattamento solo i pazienti che rispondono al trattamento stesso e che non hanno avuto effetti avversi. Quindi, possono essere presenti fattori confondenti non identificati.

Gli autori sostengono che lo studio porta alla conclusione che adalimumab permette un controllo della malattia soddisfacente nella maggioranza dei pazienti e che, grazie al trattamento con adalimumab, il controllo a lungo termine della artrite reumatoide è ottenuto da una certa percentuale di pazienti.

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato finanziato da Corrona, un registro statunitense privato supportato da un gran numero di case farmaceutiche. Diversi autori, incluso il primo autore, sono dipendenti di Corrona. Il primo autore è un istruttore della Novartis. Due autori sono dipendenti della AbbVie, il produttore di Humira (adalimumab). Un autore è dipendente della Axio Research. Diversi autori hanno azioni di Corrona o di AbbVie. Alcuni autori sono consulenti di case farmaceutiche.

**Parole chiave:** adalimumab, artrite reumatoide, trattamento a lungo termine

#### Riferimenti bibliografici

Pappas DA et al. Long-Term Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Analysis from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry. *Rheumatol Ther* 24 agosto 2017 DOI 10.1007/s40744-017-0077-z.

### **Risultati dello studio prospettico di coorte PURE- confermata l'associazione tra intake di frutta, verdura e legumi con riduzione della mortalità**

*A cura della Dott.ssa Lara Testai (GdL di Farmacognosia e Fitoterapia, Università di Pisa)*

Diverse linee guida consigliano l'assunzione di 5 o più porzioni di frutta, verdura e legumi, tuttavia queste raccomandazioni sono date sulla base di studi osservazionali svolti per lo più in Europa e in USA, ossia nei Paesi in cui l'assunzione di cibo è più alta; sono pochi gli studi che prendono in considerazione Paesi fuori dall'Europa o dagli Stati Uniti, come Sud America, Africa o Asia. Dunque, questo tipo di valutazione è destinato a dare solo una stima approssimativa dei possibili benefici di un tale tipo di dieta; considerando anche i numerosi fattori di variabilità intrinseci che possono esserci.

Lo studio in oggetto si prefigge l'obiettivo di valutare l'impatto di una dieta caratterizzata dall'intake di frutta, verdura e legumi sull'incidenza delle patologie cardiovascolari e della mortalità per patologie cardiovascolari in individui arruolati da 18 Paesi, presi in considerazione in base alla World Bank classification 2006. Dunque sono stati arruolati individui di 3 Paesi dei più sviluppati (Canada, Svezia, Emirati arabi), di 7 Paesi inseriti nella fascia medio-alta (Argentina, Brasile, Cile, Malesia, Polonia, Sud Africa e Turchia), di 4 Paesi considerati medio-bassi (Cina, Colombia, Iran, Palestina) e infine di 4 Paesi inseriti nella fascia bassa (Bangladesh, India, Pakistan e Zimbabwe).

In questo grande studio sono stati arruolati circa 135000 persone nell'intervallo di tempo tra il 1 gennaio 2003 e il 31 marzo 2013, rispondendo a specifici questionari attraverso i quali venivano acquisite informazioni riguardo fattori demografici, stato socio-economico, sullo stile di vita e sullo stato di salute, oltre che sui tipi di cibi assunti e corrispondente frequenza; sfruttando se disponibile questionari precedentemente validati, altrimenti studiati e validati ad

hoc. Gli individui arruolati nello studio venivano quindi ricontattati periodicamente almeno ogni tre anni attraverso intervista telefonica o visita di persona.

Lo studio delinea un profilo delle persone che assumevano con maggiore frequenza frutta, verdura e legumi; interessante osservare che si tratta di persone che vivevano in centri urbani, con un più alto livello di istruzione, non fumatori e carnivori. Nell'insieme venivano assunte 3.91 (SD=2.77) porzioni di frutta/verdura/legumi. Durante una mediana di follow-up di 7.4 anni (IQR=5.5-9.3) venivano registrati 4784 casi di patologie cardiovascolari maggiori. Sebbene ad una prima analisi emerga l'esistenza di un'inversa associazione tra queste manifestazioni ed intake degli alimenti in esame, un'analisi più attenta, tenendo conto di tutte le possibili variabili (età, sesso, stile di vita, comorbidità, etc), attenua marcatamente la correlazione e soltanto la mortalità totale e per patologie non-cardiovascolari rimangono significativamente ridotte; nello specifico la mortalità per patologie cardiovascolari si riduce, ma tale dato non raggiunge la significatività. Questo tipo di dato emerge in modo inequivocabile nella maggior parte delle aree geografiche coinvolte nello studio.

Inoltre lo studio mette in evidenza che il massimo beneficio si osserva con 3-4 porzioni di frutta/verdura/legumi al giorno ed un incremento di questo parametro non risulta accompagnato ad un ulteriore aumento degli effetti benefici; tale risultato è d'altra parte in linea con precedenti studi di meta-analisi che individuano in 3.2 porzioni di frutta e verdure la massima riduzione della mortalità totale.

Nell'analisi specifica dei vari tipi di vegetali, emerge che si registra una riduzione dell'11% delle patologie cardiovascolari maggiori nei consumatori di frutta, con modesti effetti sulla frequenza di ictus. Per quanto riguarda l'assunzione di verdure, i risultati sono meno chiari e appaiono significativi soltanto nel caso di mortalità non-cardiovascolare; una spiegazione di questo dato e del disaccordo con la letteratura, potrebbe risiedere nelle diverse modalità di preparazione di tali alimenti, che può influenzare significativamente la biodisponibilità ma anche la digeribilità di essi. La cottura può, infatti, influenzare profondamente le proprietà benefiche di alcuni nutraceutici, in certi casi riducendole (come nel caso dei polifenoli), in altri migliorandole (licopene ne è un esempio). Infine il consumo di legumi è stato associato a ridotta frequenza di mortalità totale, ma anche di mortalità per patologie non-cardiovascolari, cardiovascolari e riduzione di patologie cardiovascolari maggiori.

Dunque, gli autori concludono che l'assunzione di 3 porzioni al giorno di frutta/verdura/legumi può dare benefici significativi in termini di riduzione della mortalità non-cardiovascolare e totale.

**Parole chiave:** studio PURE, rischio cardiovascolare, alimentazione, mortalità.

**Fonte bibliografica:**

Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Altuntas Y, Yusoff K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017 Aug 28. pii: S0140-6736(17)32253-5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32253-5.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

**Aderenza riportata soggettivamente dal paziente rispetto a quella registrata oggettivamente alla somministrazione di interferone  $\beta$ -1a per via sottocutanea nella sclerosi multipla col dispositivo RebiSmart®: studio CORE**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'aderenza alla terapia è riconosciuta di fondamentale importanza per assicurare un'effettiva gestione di patologie croniche. Una bassa aderenza alla terapia insorge solitamente quando il trattamento si protrae per lungo tempo. In alcuni casi l'assenza di sintomi per un certo periodo può essere un motivo di non aderenza o di cessazione della terapia mentre in altre situazioni la progressiva invalidità durante il decorso della malattia determina la percezione di inefficacia del trattamento o di maggior difficoltà e sofferenza durante l'autosomministrazione del farmaco.

Nella sclerosi multipla (MS) l'aderenza del paziente è considerata un fattore chiave per ottenere un miglioramento dell'esito clinico della patologia che è stato associato a ridotto rischio di recidiva, progressione della disabilità, ospedalizzazione e relativi costi sanitari e ad un miglioramento della qualità di vita. Il raggiungimento di tassi elevati di aderenza alla terapia è alquanto difficile dal momento che uno studio retrospettivo ha evidenziato che solo il 30-40% dei pazienti con MS si attiene correttamente al regime terapeutico dopo due anni dalla prima prescrizione. Pur essendoci pochi dati, alcuni studi hanno evidenziato che l'uso di strategie di intervento personalizzate possono migliorare l'aderenza del paziente. Il dispositivo medico RebiSmart® è un autoiniettore elettronico multidose per la somministrazione sottocutanea di interferone (IFN)  $\beta$ -1a. Tale dispositivo è stato disegnato per facilitare l'autosomministrazione del farmaco con diverse soluzioni di comodità nella sua manipolazione. Il file elettronico di registrazione degli eventi permette un'analisi oggettiva dell'aderenza offrendo così al paziente e al clinico la possibilità di valutare il livello di compliance del paziente.

Scopo del presente studio è stato quello di paragonare per la prima volta l'aderenza riportata soggettivamente dal paziente rispetto a quella registrata oggettivamente dal dispositivo medico RebiSmart® e di identificare i fattori in grado di compromettere l'aderenza alla terapia per la MS in una popolazione di pazienti svizzeri.

Lo studio Core è un progetto di ricerca messo a punto da un gruppo di ricercatori del Centro Sclerosi Multipla (Neurocentro della Svizzera Italiana, Ospedale Regionale di Lugano, Svizzera) in collaborazione con un ricercatore della ditta Merck (Schweiz) AG (Svizzera), che ha coinvolto 11 centri ospedalieri svizzeri. In questo studio clinico di fase 4 non interventistico sono stati inclusi pazienti con MS a decorso recidivante-remittente trattati con 44 o 22  $\mu$ g di IFN  $\beta$ -1a, tre volte alla settimana per mezzo del dispositivo RebiSmart® per almeno 9 mesi. Ai neurologi è stato somministrato un questionario all'inizio dello studio (mese 0) per raccogliere tutte le informazioni demografiche e cliniche dei pazienti, inclusa una stima sulla loro aderenza alla terapia. Ai soggetti reclutati è stato somministrato un questionario per determinare l'aderenza riportata soggettivamente da ogni paziente al mese 0 e dopo un lasso di tempo di 6 mesi (mese 6) ed eventuali fattori in grado di compromettere la compliance al trattamento. L'aderenza come dato oggettivo è stata ottenuta grazie al log-file di registrazione delle somministrazioni sottocutanee di farmaco nel paziente da parte del dispositivo medico RebiSmart® sia nei nove mesi precedenti il mese 0 (aderenza retrospettiva) che durante il semestre successivo dal mese 0 al mese 6 (aderenza prospettica). L'aderenza oggettiva è stata calcolata come percentuale delle iniezioni eseguite da ogni paziente rispetto a quelle prescritte, così da ottenere tre gruppi di soggetti al mese 0, bassa aderenza = <90%, media aderenza = 90-99.9% ed alta aderenza = 100%

Nello studio Core 56 pazienti hanno completato il periodo di osservazione ma di soli 53 soggetti sono risultati disponibili tutti i dati (età mediana = 49 anni; 77.4% femmine; durata di trattamento con IFN  $\beta$ -1a al momento del reclutamento = 24 mesi). L'aderenza oggettiva è risultata essere significativamente diversa rispetto a quella autoripportata nel gruppo di soggetti compliant (n=33; aderenza oggettiva = 100%, IQR: 98.8-100%) rispetto al gruppo di individui non-compliant (n=20, aderenza oggettiva = 93.4%, IQR: 77.2-97.5%;  $p < 0.00001$ ). Nessuna differenza è stata riscontrata fra l'aderenza oggettiva retrospettiva (98.85, IQR: 93-100%) e quella prospettica (98.8%, IQR: 88.5-100%). In particolare, 15 pazienti (28.3%) hanno dimostrato bassa aderenza oggettiva, 18 individui (34%) hanno evidenziato media aderenza oggettiva e 20 soggetti (37.7%) alta aderenza oggettiva. I fattori quali età avanzata, maggiore disabilità, percezione del paziente sull'importanza della facilità d'uso e di conservazione del dispositivo RebiSmart®, conoscenza delle caratteristiche del dispositivo RebiSmart® e stima dell'aderenza espresso dal neurologo, sono risultati essere tutti positivamente associati ad

aderenza alla terapia. Inoltre, in 11 pazienti sono stati riportati 15 casi di reazione avversa al farmaco (ADR), di cui due gravi (depressione e sarcoma).

In conclusione, questo studio ha dimostrato per la prima volta che l'aderenza riportata soggettivamente dal paziente con MS è paragonabile a quella registrata oggettivamente, ad indicare che la frequenza di somministrazione riportata dal paziente al neurologo è accurata. Tale risultato può avere implicazioni importanti nella messa a punto di strategie di monitoraggio di terapie future e di decisioni medico-cliniche. In particolare, può risultare vantaggioso clinicamente fornire informazioni accurate a pazienti giovani o con basso grado di disabilità sull'importanza di essere aderenti alla terapia, sull'efficacia del farmaco e sulle proprietà del dispositivo medico di autoiniezione.

**Parole chiave:** aderenza alla terapia, sclerosi multipla, dispositivo autonietto

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato finanziato dalla ditta Merck (Schweiz) AG, un'affiliata di Merck KGaA (Darmstadt, Germania). Uno degli autori (SM) è un dipendente di Merck (Schweiz) AG (Svizzera).

**Riferimento bibliografico:**

Zecca C, et al. Subjective patient-reported versus objective adherence to subcutaneous interferon  $\beta$ -1a in multiple sclerosis using RebiSmart®: the CORE study. BMC Neurol. 2017;17(1):171.

**Determinare la dimensione campionaria richiesta per stabilire la non-inferiorità di un dispositivo medico rispetto ad un benchmark esterno**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

In assenza di studi di confronto testa-a-testa di prodotti esistenti, i dispositivi possono essere confrontati con un referente esterno o un benchmark. Il *product benchmarking* nei dispositivi medici è una pratica comune, particolarmente usata nell'artroplastica, ed è inteso a aiutare chirurghi e amministratori sanitari nel selezionare dispositivi medici efficaci e sicuri. Tuttavia, manca un consenso su come questa pratica dovrebbe essere effettuata. Recentemente è stato suggerito che la percentuale di fallimento per gli impianti protesici debba ridursi dal 10 % al 5 % a 10 anni. Una questione importante da affrontare è quanti dispositivi impiantati si debbano osservare per determinare se il dispositivo raggiunge o meno lo specificato *benchmark*.

Scopo di questo studio, è stato indagare la numerosità campionaria richiesta all'inizio di uno studio per dimostrare la superiorità e la non-inferiorità del fallimento di impianto in confronto ad un livello di performance di un *benchmark* esterno.

Lo studio, è uno studio di simulazione in presenza o assenza di rischio competitivo (morte) al fine di rappresentare una popolazione sottoposta ad artroplastica descrivendo 3 metodi di analisi: lo z-test, il 1-Kaplan-Meier e il rischio comparato. *Outcome* primario è stato valutare la performance di ogni metodo sulla base di potenza, *bias*, errore quadratico medio, copertura, larghezza dell'intervallo di confidenza (CI).

Nel caso dello z-test per valutare la non-inferiorità, è stato calcolata una dimensione del campione tale da raggiungere una potenza compresa tra il 10% ed il 99.9%. Sono stati impiegati due meccanismi di generazione dei dati con una dimensione campionaria variabile 100-6400: in un caso fallimento di impianto senza interruzione, e nel secondo fallimento di impianto con interruzione per mortalità. I dati di Fallimento d'impianto e mortalità sono stati simulati in un modo indipendente a partire da una distribuzione di sopravvivenza di tipo parametrico. I parametri sono stati scelti per simulare una frequenza di fallimento d'impianto e mortalità a 10 anni pari al 5% e al 30 %, rispettivamente. Per ogni simulazione sono state effettuate 1000 ripetizioni. La stima di interesse è stata il fallimento di impianto cumulativo a 10 anni e il suo 95% di CI in un mondo ipotetico in cui il fallimento dell'impianto è il solo *outcome* possibile.

Nel caso di un margine di non-inferiorità del 3% di fallimento ed una potenza del 50%, sono risultati necessari all'inizio dello studio 203 individui, mentre con una potenza del 90%, gli

individui necessari sono risultati 555. L'associazione tra numerosità campionaria e potenza compresa tra il 50% ed il 90% è risultata approssimativamente log-lineare per tutti i margini di non-inferiorità. Tuttavia, al ridursi dei margini di non-inferiorità, la numerosità campionaria è aumentata rapidamente.

In presenza di rischio competitivo la funzione incidente cumulativa (CIF), che stima il fallimento grezzo, ha sottostimato il fallimento netto dello 0.5%, mentre lo z-test ha sovrastimato la percentuale di fallimento. L'accuratezza delle stime è risultata simile per tutti i metodi. Solo l'1-Kaplan-Meier non è risultato affetto da *bias* ed una ampiezza di CI in presenza di rischio competitivo inferiore. Con tutti e 3 i metodi la larghezza del CI è risultata ridursi all'aumentare della numerosità campionaria.

I risultati della simulazione sono risultati generalmente concordi ai risultati analitici. Tuttavia, i risultati analitici si sono dimostrati tendere verso una sovrastima della potenza nel caso di un margine di non-inferiorità maggiore del 3%.

In assenza di rischio competitivo, un margine di non-inferiorità al 3% ed una dimensione campionaria di 200 o 800 lo z-test ha avuto una potenza di rilevare una non-inferiorità pari al 46% ed al 94%, mentre l'1-Kaplan-Meier del 34% e del 91%, rispettivamente. In presenza di rischio competitivo, lo z-test ha avuto una potenza del 22% e del 44%, l'1-Kaplan-Meier del 26% e dell'86% ed il CIF del 48% e del 99% per una dimensione campionaria rispettivamente di 200 o di 800.

Gli autori evidenziano una serie di limitazioni tra i quali: l'uso di un modello Weibull con un rischio competitivo non correlato, ma sarebbe appropriato utilizzare un modello complesso; la soglia per la revisione della chirurgia è stata presunta omogenea tra le diverse chirurgie; non è stato considerato l'effetto dovuto ad analizzare dati derivanti da fonti multiple o dalla combinazione dati pre-esistenti; la presenza di ipotesi multiple e quindi il rischio di erroneamente accettare o rigettare l'ipotesi nulla di inferiorità verso il *benchmark* è maggiore; il disegno ha previsto che il tasso di fallimento d'impianto fosse uguale tra il dispositivo in studio ed il *benchmark*; è stato assunto che una semplice analisi potesse portare ad una interpretazione causale, e che non ci fossero confondimenti residui o *bias* di selezione.

Gli autori evidenziano come la scelta di un margine di non-inferiorità, la dimensione campionaria iniziale o l'ampiezza desiderata del CI in uno studio di *benchmarking* sono soggette a decisioni che possono essere prese solo in rapporto al rischio di una stima non corretta.

Gli autori concludono che il dispositivo il metodo 1-Kaplan-Meier fornisce una stima priva di *bias* del fallimento di impianto netta nel caso di uno scenario conservativo quando il tasso di fallimento d'impianto del dispositivo in studio è uguale a quello del benchmark ed in presenza di un rischio competitivo non correlato all'evento di interesse.

**Parole chiave:** numerosità campionaria, dispositivi medici, non-inferiorità

**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Riferimento bibliografico:**

Sayers A, Graham C. Determining the sample size required to establish whether a medical device is non-inferior to an external benchmark. *BMJ Open*. 2017. 2017 Aug 28;7(8):e015397. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015397.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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



Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

---

### **Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

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

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

---



### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero

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

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---

---