



## Newsletter numero 228 dell' 01.03.2018

**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

- Efficacia e sicurezza di adalimumab nella colite ulcerosa pediatrica: un'esperienza real-life dal registro SIGENP-IBD
- Uno studio retrospettivo su sicurezza ed efficacia di paclitaxel in combinazione con ramucirumab in pazienti con carcinoma gastrico avanzato o ricorrente con ascite
- Cosa abbiamo imparato dai real world data, studi osservazionali e meta-analisi
- Efficacia e sicurezza degli antiaggreganti piastrinici inibitori del P2Y12 in pazienti con sindrome coronarica acuta: una rassegna sistematica e meta-analisi
- Confronto fra alirocumab e la comune terapia ipolipemizzante, utilizzati come associazione aggiuntiva alla terapia con le statine in individui affetti da diabete di tipo 2 e dislipidemia mista: studio randomizzato ODISSEY DM-DISLIPIDEMIA
- Sunitinib in pazienti pre-trattati con tumori al pancreas: studio real-world
- Follow-up a lungo termine di pazienti pediatrici con sclerosi multipla che iniziano la terapia farmacologica di prima scelta per via parenterale: studio osservazionale italiano, multicentrico e retrospettivo
- Proprietà galattogene di zegru gao, formulazione della medicina tradizionale cinese

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

- Impatto del volume corrente rilasciato sulla comparsa di emorragia intraventricolare in neonati prematuri durante la ventilazione in pressione positiva in sala parto
- Valutazione di efficacia e tolleranza di un innovativo siero riparativo sulla rigenerazione cutanea, seguendo la procedura di frazionamento laser tramite Erbium:YAG (erbium-doped yttrium aluminium garnet laser)
- Validazione dei dispositivi BP QardioArm® e Omron M6 Comfort® nella popolazione generale e affetta da diabete di Tipo II, rispettivamente, secondo il protocollo dell'European Society of Hypertension International (ESH-IP)

**Efficacia e sicurezza di adalimumab nella colite ulcerosa pediatrica: un'esperienza real-life dal registro SIGENP-IBD***A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara*

La colite ulcerosa (UC) pediatrica è una malattia infiammatoria cronica dell'intestino crasso, caratterizzata da imprevedibili fasi di ricaduta e remissione. Anche se le cause non sono ancora ben note, molti dati suggeriscono che sia dovuta ad un'interazione anormale del sistema immunitario con il microbiota commensale in un ospite geneticamente suscettibile. È stato suggerito un ruolo del TNF alfa nel determinare la risposta infiammatoria incontrollata che causa l'UC. Infatti, l'efficacia di terapie anti-TNF alfa è stata dimostrata nell'adulto ed anche nel bambino con UC. Negli adulti, gli studi clinici ACTI e ACTII hanno evidenziato l'efficacia di infliximab (IFX) nell'indurre remissione, risposta e guarigione della mucosa.

Adalimumab (ADA), un anticorpo monoclonale umano specifico per il TNF alfa umano, è meno immunogenico di IFX ed è risultato efficace come IFX nel morbo di Crohn. Gli studi clinici ULTRA (ulcerative colitis long-term remission and maintenance with adalimumab) 1 e 2 hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di ADA in pazienti con UC moderata e severa. Lo studio ULTRA 3 ha confermato il profilo di sicurezza a lungo termine di ADA.

I dati sull'efficacia di ADA nell'UC pediatrica sono però rari e limitati a pochi casi, anche se ADA è comunemente utilizzato nella pratica clinica.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con adalimumab in una grande coorte di pazienti pediatrici con colite ulcerosa.

I dati di tutti i bambini con UC trattati con ADA dopo fallimento/intolleranza al trattamento con IFX, con un minimo follow-up di 6 mesi, inclusi nel registro SIGENP-IBD dal 1 gennaio 2009 al 5 gennaio 2017, sono stati usati per questo studio. È stato ottenuto un consenso informato firmato da tutti i pazienti e dai loro genitori. La fine dello studio è stata identificata come la data della più recente visita clinica prima del 5 gennaio 2017. La diagnosi di UC è stata effettuata secondo i criteri Porto e basata su storia clinica, valutazione fisica, dati istologici e radiologici. I pazienti con altre cause di colite sono stati esclusi (*Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58: 795-806*).

I dati clinici per questo studio hanno incluso: sesso, età, localizzazione e durata della malattia, precedente terapia e manifestazioni extra-intestinali. Tutti i pazienti sono stati precedentemente trattati con IFX e sono state valutate le ragioni dell'interruzione del trattamento con IFX. La scelta dei pazienti da trattare con ADA è stata a discrezione della persona che effettuava il trattamento.

È stata effettuata una valutazione endoscopica alla diagnosi per definire la localizzazione della malattia, secondo la classificazione di Parigi: proctite, colite al lato sinistro, colite estesa, pancolite (*Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Inflamm Bowel Dis; 2011: 1314-21*).

L'attività della malattia alla diagnosi e durante il follow-up è stata definita dall'indice di attività di colite ulcerosa pediatrica (PUCAI). La remissione era definita come PUCAI < 10.

Sono stati effettuati test di laboratorio: conta ematica, proteina C reattiva, tasso di sedimentazione eritrocitaria, anticorpi perinucleari anti-neutrofili, albumina, parametri pancreatici ed epatici.

La guarigione mucosale è stata valutata ai mesi 0 e 12 con endoscopia o con i livelli di FC (calprotectina fecale).

Il grado di attività endoscopica è stato determinato secondo lo *score* Mayo: 0, normale o inattivo; 1, lieve; 2, moderato; 3, grave. I pazienti sono stati classificati secondo il massimo *score* Mayo registrato in ogni area del colon. La guarigione mucosale è stata definita con un valore di 0 nello *score* Mayo. Un livello di FC <250 mcg/g è stato usato come marcatore surrogato di guarigione mucosale in pazienti che non subivano una valutazione endoscopica a 52 settimane.

La remissione senza aver ricevuto alcun trattamento endovenoso o orale con corticosteroidi e la guarigione mucosale a 52 settimane sono stati gli *outcomes* primari valutati.

Come *outcomes* secondari, i pazienti sono stati anche esaminati per eventuali episodi di colite acuta grave, bisogno di essere sottoposti a chirurgia, tasso di continua risposta clinica e remissione, non-risposta primaria e perdita di risposta ed effetti collaterali legati alla terapia ad un follow-up di 12 mesi.

514 pazienti con UC sono stati identificati alla data del reclutamento, 32 dei quali hanno ricevuto ADA a ogni *time-point* dalla diagnosi. La durata media della malattia prima del trattamento con ADA era  $2.3 \pm 2.1$  anni.

Tutti i pazienti hanno ricevuto precedente trattamento con IFX (43% erano stati intolleranti, 50% non avevano risposto, 6.7% erano positivi agli anticorpi anti-IFX).

Il follow-up mediano dopo l'inizio del trattamento con ADA era 16 (IQR 12-22), la durata media di trattamento con ADA era  $23 \pm 22$  mesi. La prima dose media di ADA era  $117 \pm 46$ ,  $69 \pm 1$  alla seconda somministrazione e  $41 \pm 11$  mg alle seguenti.

Il 53, il 47 e il 41% dei pazienti sono arrivati alla remissione completa senza-steroidi alle settimane 12, 30 e 52, rispettivamente. Il 31% dei pazienti ha mostrato una non-risposta primaria ad ADA e ha interrotto il trattamento a 12 settimane. Il tasso di conseguente fallimento del trattamento è stato il 9% alla settimana 30 ed il 6% alla settimana 52.

Non sono state riportate differenze significative nell'efficacia tra coloro che non avevano risposto e coloro che erano intolleranti a IFX ( $p=1.0$ ). Nel complesso, 19 pazienti (59%) avevano mantenuto il trattamento con ADA durante il follow-up di 52 settimane.

7 pazienti (22%) hanno riportato un effetto avverso, ma non sono stati osservati effetti collaterali gravi e nessuno ha interrotto il trattamento con ADA.

I risultati di questo studio hanno mostrato che ADA risulta efficace in bambini con UC, permettendo così di trattare una percentuale significativa di pazienti intolleranti o che non rispondevano a IFX. Il profilo di sicurezza è risultato buono.

**Parole chiave:** adalimumab, ulcerative colitis, infliximab

**Conflitto di interessi:** gli autori non hanno dichiarato rapporti finanziari con un'entità commerciale che produceva prodotti sanitari o servizi relativi a questo lavoro.

**Riferimenti bibliografici:**

Aloi M, Bramuzzo M, Arrigo S, Romano C, D'Arcangelo G, Lacorte D, Gatti S, Illiceto MT, Zucconi F, Dilillo D, Zuin G, Knafelz D, Ravelli A, Cucchiara S, Alvisi P. *Efficacy and safety of adalimumab in pediatric ulcerative colitis: a real-life experience from the SIGENP-IBD Registry*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Publish Ahead of Print. Accepted, 2018.

**Uno studio retrospettivo su sicurezza ed efficacia di paclitaxel in combinazione con ramucirumab in pazienti con carcinoma gastrico avanzato o ricorrente con ascite**

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il carcinoma gastrico è la terza causa di morte per cancro a livello globale. La terapia di prima linea per il carcinoma gastrico avanzato o ricorrente (AGC) consiste nella combinazione di chemioterapici quali fluoropirimidine e platino, con o senza un terzo agente (come trastuzumab se HER2-positivi o un tassano se negativi), ma la prognosi per i pazienti affetti da questo tumore rimane comunque infausta. L'ascite e le metastasi peritoneali sono le complicazioni più comuni dell'AGC, accompagnate da altre situazioni critiche, come occlusione intestinale, ostruzione del dotto biliare e idronefrosi. Risulta dunque necessario sviluppare un trattamento efficace per l'ascite e le metastasi peritoneali. Ramucirumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 specifico per il recettore 2 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR-2), ed i *trials* REGARD e RAINBOW hanno recentemente evidenziato che l'anticorpo risulta essere efficace nel trattamento dell'AGC. In base ai risultati di questi studi, il tasso di risposta alla terapia risultava più alto in seguito al trattamento con paclitaxel in combinazione con ramucirumab, perciò tale combinazione è diventata la terapia di seconda linea per l'AGC. Sono stati raccolti però pochi dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia di questo trattamento combinato nei pazienti con AGC che presentavano ascite.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento combinato con paclitaxel e ramucirumab in pazienti con AGC con ascite.

Per condurre questo studio sono stati reclutati pazienti con AGC che erano stati trattati con paclitaxel e ramucirumab in una singola istituzione da giugno 2015 a maggio 2016.

I criteri di eleggibilità sono stati: la presenza di AGC non operabile, valutata a livello istologico; lo status ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) di 0-2; una funzione epatica, renale e midollare adeguata; una storia di precedente trattamento con uno o più regimi terapeutici; almeno un trattamento con paclitaxel in combinazione con ramucirumab. Sono stati esclusi i pazienti con un'altra malattia che causasse ascite: insufficienza cardiaca congestiva, cirrosi epatica, sindrome nefrotica. È stato ottenuto un consenso informato per la chemioterapia da ogni paziente prima di iniziare il trattamento. Lo studio è stato condotto in accordo con le linee guida etiche giapponesi per la ricerca epidemiologica.

I pazienti hanno ricevuto 8 mg/kg di ramucirumab per via endovenosa nei giorni 1 e 15, e 80 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel per via endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni. I pazienti sono stati trattati fino a: progressione della malattia; tossicità inaccettabile; ritiro del consenso.

La riduzione nella dose di paclitaxel all'inizio del trattamento è stata stabilita in base all'ECOG PS o ad eventuale tossicità dal precedente trattamento.

Il grado di ascite è stato definito lieve o massiccio in base a scansioni tomografiche computerizzate. Lo spessore delle asciti in centimetri è stato misurato su tre piani: lo spazio subfrenico bilaterale (A e B); lo spazio paracolic bilaterale (C e D); lo spazio pre-vescica (E).

Lo spessore medio è stato poi moltiplicato per l'area della cavità addominale standard nella proiezione anteriore, che è stato assunto essere 1000 cm<sup>2</sup> per portare il volume delle asciti come (A+B+C+D+E) x200 (mL).

Nei pazienti con lesioni misurabili, il tasso di risposta obiettiva è stato definito come la percentuale di pazienti con una risposta completa (CR) o parziale (PR).

L'intensità della dose effettiva è stata definita come la dose totale di farmaco erogata per unità di superficie corporea per unità di tempo (mg/m<sup>2</sup>/settimana).

La sopravvivenza senza progressione (PFS) è stata misurata dalla data dell'inizio del trattamento alla data della progressione della malattia o della morte. La sopravvivenza complessiva (OS) è stata stimata dalla data d'inizio trattamento alla data di morte o ultima visita del follow-up.

Le PFS ed OS mediane sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier e le differenze valutate con il Log-rank test. Le differenze nelle caratteristiche di base e nei tassi di risposta di ogni gruppo con ascite sono stati calcolati per omogeneità con test chi-quadrato e per la tendenza con il test esatto di Fisher.

Dei 121 pazienti inclusi nello studio, 83 sono stati trattati con ramucirumab + paclitaxel.

L'ascite è stata evidenziata in 40 pazienti, di cui 26 (31%) con ascite lieve o moderata e 14 (17%) con ascite massiccia. I volumi mediani di ascite sono stati: 240 mL nelle asciti lievi, 740 mL nelle moderate e 2240 mL nelle massicce. La proporzione di pazienti che ha cominciato con una dose ridotta di paclitaxel era più elevata nei pazienti con ascite massiccia (50%) che negli altri.

Le frequenze di tossicità ematologica di grado 3 o 4 sono state il 51% nei pazienti senza ascite, il 77% nei pazienti con ascite lieve o moderata, e il 71% nei pazienti con ascite massiccia.

Le frequenze di effetti collaterali relativi al ramucirumab non sono state significativamente differenti tra i gruppi con le diverse asciti, ma comunque un paziente ha sviluppato un'emorragia tumorale ed uno ha riportato una perforazione gastrointestinale.

70 pazienti hanno riportato una PFS mediana di 4 mesi (95% CI, 2.5-5.4 mesi). 42 pazienti (50%) sono morti, con una OS mediana di 9.6 mesi (95% CI, 9.2-10.1 mesi). La PFS mediana è risultata minore nei pazienti con ascite massiccia (1.9 mesi; 95% CI, 1.7-2.1 mesi). Anche la OS mediana era minore nei pazienti con ascite massiccia (3.9 mesi; 95% CI, 3.2-4.5 mesi) rispetto a quelli con ascite moderata o senza ascite.

La terapia combinata con paclitaxel e ramucirumab in pazienti con AGC che presentavano un'ascite consistente è risultata essere tollerabile con un'adeguata modificazione della dose. Comunque, è importante considerare i rischi della tossicità associata a ramucirumab nei pazienti con altre complicazioni, come tumori sanguinanti o stenosi intestinale.

**Parole chiave:** paclitaxel, ramucirumab, carcinoma gastrico avanzato o ricorrente.

**Conflitto di interessi:** gli autori non hanno dichiarato conflitti d'interesse.

**Riferimenti bibliografici:**

Matsumoto H, Kawazoe A, Shimada K, Fukuoka S, Kuboki Y, Bando H, Kojima T, Ohtsu A, Yoshino T, Doi T and Shitara K. A retrospective study of the safety and efficacy of paclitaxel plus ramucirumab in patients with advanced or recurrent gastric cancer with ascites. *BMC Cancer*, 2018, 18: 120.

**Cosa abbiamo imparato dai real world data, studi osservazionali e meta-analisi**

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

Nel corso degli ultimi anni numerosi studi clinici di fase III hanno valutato il profilo di efficacia e tollerabilità della terapia a base di agonisti del recettore del GLP-1 ed inibitori della DPP-IV. Sebbene il trial clinico randomizzato e controllato (RCT) sia considerato il *gold standard* della ricerca clinica per la generazione di evidenze, sono ben noti gli importanti limiti che lo caratterizzano (esclusione di popolazioni fragili, di pazienti con comorbidità e in trattamento con più farmaci). Per tale ragione, sia la *Food and Drug Administration* (FDA) che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) hanno riconosciuto la necessità di raccogliere dati dal mondo reale (*Real World Data* - RWD), in quanto più rappresentativi della pratica clinica abituale.

Al fine di definire il profilo di efficacia e tollerabilità della terapia a base di incretine nonché chiarirne il *place in therapy*, è stata condotta una revisione di RCT e RWD.

La terapia a base di incretine comprende gli agonisti del GLP-1, somministrati per via sottocutanea, e gli inibitori DPP-IV, somministrati per via orale. Gli agonisti del GLP-1 potenziano la secrezione di insulina a livello della beta-cellula tramite interazione con uno specifico recettore di membrana, mentre gli inibitori DPP-IV prevengono la degradazione del GLP-1. Visto il meccanismo d'azione glucosio-dipendente, tali farmaci non sono associati ad un rischio eccessivo di ipoglicemia, a meno che non vengano utilizzati in associazione a secretagoghi o insulina. Inoltre, gli agonisti del GLP-1 si associano a riduzione del peso corporeo, differentemente dagli inibitori DPP-IV che non sembrano influenzare tale parametro. Le attuali linee guida internazionali sul trattamento del diabete mellito di tipo 2 considerano entrambe le terapie come farmaci di seconda o terza linea, dopo la metformina.

L'efficacia e la tollerabilità delle incretine sono state valutate in numerose revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT. La prima revisione sistematica e meta-analisi della terapia con incretine, pubblicata nel 2007, ha incluso 29 RCT, nel corso dei quali tali terapie sono state confrontate con placebo o con altra terapia ipoglicemizante. I risultati hanno mostrato che gli agonisti del GLP-1 hanno ridotto l'HbA1c di 0,97% (Intervallo di Confidenza IC95% -1,13% a -0,81%) e gli inibitori DPP-IV di 0,74% (IC95%, -0,85% a -0,62%). Gli agonisti del GLP-1 hanno, inoltre, ridotto il peso di 1,4 kg rispetto al placebo e 4,8 kg rispetto all'insulina. Una seconda revisione sistematica e meta-analisi di 80 RCT di fase III, condotti a partire dal 2005, che hanno valutato l'efficacia degli agonisti del GLP-1 (exenatide due volte al giorno e una volta alla settimana, liraglutide una volta al giorno) e degli inibitori DPP-IV (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, vildagliptin), ha mostrato una riduzione significativa dei valori di HbA1c e del glucosio plasmatico a digiuno (*fasting plasma glucose* - FPG) con entrambe le terapie. Per gli agonisti del GLP-1, la riduzione media di HbA1c dal basale era compresa tra -1,1% e -1,6%, di FPG da -1,16 a -2,12 mmol/L e del peso corporeo da -2,03 a -2,41 kg; con gli inibitori DPP-IV, invece, la riduzione di HbA1c era da -0,6% a -1,10%, di FPG da -0,87 a -1,57 mmol/L e del peso da -0,16 a -0,64 kg. Un'altra revisione sistematica e meta-analisi di 27 RCT (n=6.015), nel corso dei quali la terapia con incretine è stata somministrata in combinazione con metformina, ha riscontrato una riduzione di HbA1c significativamente maggiore nei pazienti trattati con agonisti del GLP-1 a lunga durata di azione rispetto agli agonisti del GLP-1 e inibitori DPP-IV a breve durata d'azione (-1,2% vs 0,8% vs 0,7%, P<0,0001). Come riscontrato nelle precedenti meta-analisi, gli agonisti del GLP-1 sono risultati associati a riduzione del peso corporeo. I risultati di una recente revisione sistematica di 34 RCT (N=14.463) hanno, infine, mostrato che dulaglutide, liraglutide ed exenatide una volta



alla settimana erano più efficaci nel migliorare il controllo glicemico rispetto a exenatide due volte al giorno e lixisenatide. La più grande perdita di peso è stata raggiunta con liraglutide (1,96 kg, IC 95% 1,25, 2,67), mentre il vomito è stato osservato meno frequentemente con exenatide una volta alla settimana. Per quel che concerne il profilo di tollerabilità, una revisione sistematica e meta-analisi di 55 RCT e 5 studi osservazionali (n=353.639) ha mostrato che la terapia con incretine non è associata ad un aumento del rischio di pancreatite (agonisti del GLP-1: OR 1,05, IC95%: 0,37- 2,94; inibitori DPP-IV: OR 1,06, 0,46-2,45). Per quel che concerne, invece, il profilo di tollerabilità cardiovascolare, una revisione sistematica ha rilevato un aumento del rischio non significativo di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia con inibitori DPP-IV (HR 1,14, IC 95% 0,97-1,34, P=0,10). Una revisione sistematica di 189 RCT (n=155.145) ha valutato l'impatto delle incretine sulla mortalità da tutte le cause, senza riscontrare alcuna differenza tra i trattamenti considerati (OR 0,96, IC95% 0,90-1,02, I2 = 0%). Infine, una revisione sistematica e meta-analisi ha riscontrato una significativa riduzione dei livelli di proteina C reattiva con agonisti del GLP-1. L'inibizione di DPP-IV è risultata associata a riduzioni significative nei livelli di TNF-alfa, senza differenze tra vildagliptin e sitagliptin.

L'efficacia e la tollerabilità delle incretine sono state valutate anche nel corso di numerosi studi osservazionali. Uno dei primi studi osservazionali condotti è stato il cosiddetto "exenatide audit", lanciato nel dicembre 2008 dall'Associazione dei diabetologi clinici britannici (ABCD) che, tramite un sito web nazionale, ha raccolto dati anonimi sull'uso di exenatide in combinazione con insulina nella pratica clinica nel Regno Unito in 6.717 pazienti. I risultati, disponibili per 4.857 pazienti (il 39,6% in terapia con insulina ed exenatide), hanno mostrato che fra i pazienti trattati con insulina vi era una maggiore insoddisfazione del trattamento (20,8 vs 5,7%, P <0,001), ipoglicemia (8,9 vs 6,1%, P <0,001), interruzione del trattamento con exenatide (31,0 vs 13,9%, P<0,001) ed eventi avversi gastrointestinali (28,4 vs 25,0%, P=0,008). Nel 2009, la ABCD ha lanciato un nuovo audit su liraglutide. I dati raccolti hanno mostrato che, a 6 mesi dall'inizio della terapia, la liraglutide era associata ad una riduzione di HbA1c dello 0,93% rispetto allo 0,75% con exenatide (differenza statisticamente significativa). Non sono state riscontrate differenze tra i due farmaci in termini di efficacia; per quel che concerne il profilo di tollerabilità, gli eventi avversi gastrointestinali ed i casi di pancreatite sono stati osservati meno frequentemente con liraglutide (16,4% vs 23,7% e 1 vs 4 casi). ABCD ha anche condotto un audit sulla sicurezza e l'efficacia della liraglutide 1,2 mg al giorno in 1.791 pazienti con insufficienza renale lieve e moderata e ha rilevato che, a 6 mesi, vi erano riduzioni significative di HbA1c (da -1,0 a -1,1%) e peso (da -3,6 a -3,8 kg). Per quel che concerne gli *outcome* di sicurezza, non sono state riscontrate differenze in termini di comparsa di ipoglicemia o eventi avversi gastrointestinali. L'efficacia e la tollerabilità del vildagliptin sono state valutate in un ampio studio osservazionale (n=45.868 pazienti), condotto in diversi paesi del Medio Oriente. I risultati hanno mostrato che vi è stata una maggiore riduzione di HbA1c rispetto ad altre terapie ipoglicemizzanti orali (1,7% vs 1,4%), senza differenze tra le coorti in termini di eventi avversi. Un ulteriore studio condotto in *real life* ha valutato il rapporto costo-efficacia della terapia a base di liraglutide e insulina glargine, mostrando che, a parità di efficacia, la terapia con liraglutide si associava a costi maggiori. Le preoccupazioni relative alla comparsa di eventi avversi pancreatici hanno indotto sia la FDA che l'EMA a condurre valutazioni indipendenti di dati tossicologici e clinici. Gli esiti di tali valutazioni, condotte su oltre 40.000 pazienti trattati con incretine, hanno mostrato che non vi sono prove convincenti che tali farmaci possano essere associati a un aumento del rischio di pancreatite e carcinoma pancreatico. A supporto di tali valutazioni, altri studi osservazionali e meta-analisi hanno mostrato che non vi è alcun aumento del rischio di pancreatite o carcinoma pancreatico con inibitori DPP-IV o agonisti GLP-1. I dati provenienti da studi osservazionali in relazione alla tollerabilità cardiovascolare delle incretine sono, invece, contrastanti. I risultati di uno studio osservazionale, che ha esaminato il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca con saxagliptin e sitagliptin, hanno mostrato che non vi è alcun aumento di tale rischio rispetto ad altri agenti ipoglicemizzanti, indipendentemente dalla preesistente malattia cardiovascolare. Simili risultati sono stati ottenuti in un altro ampio studio retrospettivo osservazionale italiano, che ha incluso 127.555 pazienti. Altri studi, invece, hanno mostrato che la terapia con sitagliptin si associa ad un aumento statisticamente significativo del rischio cardiovascolare a 12 (P = 0,003) e 48 mesi (P = 0,04).

L'efficacia delle incretine è stata valutata anche in pazienti con diabete di tipo 1 e in pazienti anziani. Una meta-analisi di 12 RCT (n = 2.903) in pazienti con diabete di tipo 1 ha rilevato che tali farmaci riducono significativamente l'HbA1c, il peso e la dose di insulina, senza aumento significativo del tasso di chetoacidosi o di ipoglicemia grave. Una revisione sistematica di 30 studi (1 RCT, 17 studi interventistici e 12 osservazionali) ha valutato la sicurezza e l'efficacia degli inibitori DPP-IV in pazienti anziani ed ha riscontrato un profilo di tollerabilità a breve termine simile o maggiore rispetto al placebo e ad altre terapie ipoglicemizanti, inclusa l'insulina. Dai risultati di una revisione sistematica è, infine, emerso che gli agonisti del GLP-1 si associano a miglioramenti della steatosi epatica non alcolica e dei marcatori di infiammazione epatica.

In conclusione, le evidenze provenienti da revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT e RWD confermano che la terapia a base di incretine è sicura ed efficace nel trattamento di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Permangono, invece, ancora dubbi circa i reali effetti di tali farmaci sugli esiti cardiovascolari.

In definitiva, sebbene gli RCT continuino a fornire prove metodologicamente affidabili sull'efficacia e la sicurezza delle incretine, è solo attraverso l'approccio meta-analitico che i risultati degli stessi possono essere compresi in modo aggregato. Tuttavia, al fine di superare i limiti degli RCT, occorre promuovere la conduzione di studi che siano condotti in un contesto di *real life*.

**Riferimento bibliografico:** Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from "real world" data, observational studies and meta-analyses. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20 Suppl 1:47-58.

**Parole chiave:** farmaci antidiabete, studio clinico, studio di coorte, inibitori DPP-IV, analoghi GLP-1, incretine.

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse.

### **Efficacia e sicurezza degli antiaggreganti piastrinici inibitori del P2Y12 in pazienti con sindrome coronarica acuta: una rassegna sistematica e meta-analisi**

*A cura del Prof. Domenico Motola*

L'utilizzo degli inibitori orali del recettore piastrinico P2Y12 più potenti, prasugrel e ticagrelor, ha dimostrato un esito clinico favorevole rispetto al clopidogrel nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) e sono raccomandati come terapia di prima linea in questi pazienti. I pazienti anziani rappresentano una percentuale significativa di quelli con SCA, molto più alta della stessa percentuale di pazienti arruolati negli studi clinici. Il rischio di eventi ischemici ricorrenti è 3 volte superiore nei pazienti con 80 anni rispetto a quelli con 60 anni. Altrettanto importante è anche il rischio di sanguinamento maggiori. I dati clinici disponibili sull'impatto degli antiaggreganti più potenti nei pazienti più anziani con ACS sono limitati. Lo studio TRITON-TIMI 38 sul prasugrel aveva evidenziato che l'età  $\geq 75$  anni poteva essere una controindicazione all'uso del prasugrel a causa del maggior rischio di sanguinamento.

L'obiettivo della presente revisione sistematica è di valutare efficacia e sicurezza di prasugrel e ticagrelor rispetto a clopidogrel nei pazienti anziani con SCA e confrontare i loro effetti con quelli di pazienti non anziani.

La revisione sistematica è stata condotta da 2 investigatori indipendenti mediante MEDLINE, Cochrane, ProQuest, Google Scholar ecc. Sono state usate le seguenti parole chiave: ("Prasugrel" o "ticagrelor" o "AZD6140") e ("Sindrome coronarica acuta" o "infarto miocardico" oppure "infarto miocardico senza elevazione del tratto ST" o "angina instabile" o "sindrome coronarica acuta non-elevantesi"). La ricerca è stata limitata agli studi pubblicati o presentati tra il 1 gennaio 2006 e il 7 gennaio 2017. Sono stati utilizzati studi osservazionali e sperimentali. L'endpoint primario di efficacia in tutti gli studi era l'end-point composito di morte

cardiovascolare (CV), infarto miocardico non fatale (MI) e ictus ischemico non fatale. L'endpoint primario di sicurezza era il sanguinamento maggiore.

Sette studi su 7860 anziani e 37.857 pazienti non anziani hanno soddisfatto i criteri di inclusione, inclusi 5 studi randomizzati controllati e 2 studi osservazionali. Per quanto riguarda l'efficacia, sono stati analizzati 6 studi con un totale di 7387 pazienti anziani (3657 pazienti trattati con farmaci in studio e 3730 pazienti trattati con clopidogrel) e 5 studi con 36.175 pazienti non anziani (18.161 pazienti trattati con prasugrel o ticagrelor e 18.014 pazienti trattati con clopidogrel). Rispetto al clopidogrel, l'uso di inibitori potenti del P2Y12 ha ridotto significativamente l'endpoint primario di efficacia in pazienti non anziani (RR 0,85, IC 95% 0,79-0,93) e meno nei pazienti anziani (RR 0,95, IC 95% 0,86-1,05). Nessuna interazione significativa è stata trovata tra l'età e l'effetto del trattamento. Per la sicurezza, sono stati analizzati cinque studi con un totale di 7436 pazienti anziani (3497 pazienti trattati con prasugrel o ticagrelor e 3939 con clopidogrel) e 36.470 pazienti non anziani (18.168 pazienti trattati con farmaci in studio e 18.302 con clopidogrel). Il prasugrel/ticagrelor hanno determinato un aumento non significativo degli eventi emorragici sia nei pazienti anziani (RR 1.19, 95% CI 0.95-1.49) che nei pazienti non anziani (RR 1.16, 95% CI 0.95-1.41)

I principali risultati di questa meta-analisi, la più ampia finora disponibile per esaminare i risultati degli inibitori P2Y12 più potenti rispetto al clopidogrel nei pazienti con SCA in base all'età, sono i seguenti: nei pazienti anziani con SCA la duplice terapia antiaggregante con prasugrel o ticagrelor rispetto a clopidogrel ha dimostrato un simile effetto protettivo, sebbene non statisticamente significativo, nei pazienti non anziani. Il sanguinamento maggiore è stato aumentato in maniera lieve, in misura analoga, nei pazienti anziani come nei soggetti non anziani quando il clopidogrel è stato sostituito da un inibitore P2Y12 più potente. Gli studi clinici randomizzati tendono ad arruolare pazienti più giovani rispetto a quelli trattati nella pratica clinica di routine a causa di comorbidità più elevate e anche per considerazioni di tipo logistico a carico degli anziani. Tuttavia, i pazienti anziani con SCA presentano un rischio maggiore di mortalità e di eventi ischemici ricorrenti, oltre a sanguinamento, rispetto ai più giovani. Pertanto, gli effetti relativi di nuovi farmaci sull'efficacia e sicurezza negli anziani possono tradursi in una maggiore diminuzione degli eventi ischemici ma anche in un aumento assoluto più ampio del rischio di sanguinamento. Una possibile spiegazione per il più alto rischio di eventi ischemici ed emorragici negli anziani potrebbe essere la concomitante presenza di malattia renale cronica. Dati i limiti di studi come questo, ulteriori informazioni sul regime ottimale degli antiaggreganti per i pazienti anziani con SCA sono attese dallo studio POPular Age, tutt'ora in corso (codice clinicaltrials.gov NCT02317198). Questo studio si prefigge di valutare se, nei pazienti con  $\geq 70$  anni con SCA, l'uso di clopidogrel piuttosto che ticagrelor o prasugrel comporti un minor numero di sanguinamenti senza compromettere l'efficacia clinica.

In conclusione, l'uso degli inibitori P2Y12 più potenti, come ticagrelor e prasugrel, rispetto al clopidogrel comporta benefici clinici dal punto di vista della riduzione dell'esito combinato di decesso, infarto miocardico o ictus in pazienti anziani e non anziani, ma anche a un simile aumento del rischio di sanguinamento maggiore. Questi dati implicano che tali farmaci non dovrebbero essere preclusi ai pazienti eleggibili solo per l'età avanzata, sebbene sia giustificata un'attenta considerazione del rapporto beneficio/rischio di questi farmaci in questo sottogruppo di pazienti anziani.

#### **Parole chiave**

Inibitori P2Y12, prasugrel, ticagrelor, SCA.

#### **Conflitti d'interesse**

Gli autori dichiarano di non aver conflitti di interesse in relazione a questo manoscritto.

#### **Riferimento bibliografico**

Tarantini G, Ueshima D, D'Amico G, Masiero G, Musumeci G, Stone GW, Brener SJ. Efficacy and safety of potent platelet P2Y12 receptor inhibitors in elderly versus nonelderly patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2018;195:78-85. doi: 10.1016/j.ahj.2017.09.012.



**Confronto fra alirocumab e la comune terapia ipolipemizzante, utilizzati come associazione aggiuntiva alla terapia con le statine in individui affetti da diabete di tipo 2 e dislipidemia mista: studio randomizzato ODYSSEY DM-DISLIPIDEMIA**

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

L'aterosclerosi è la principale causa di morbilità e mortalità fra gli individui affetti da diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Le ragioni sono molteplici, ma un rilevante fattore potrebbe essere rappresentato dalla maggiore prevalenza di dislipidemia mista, caratterizzata sia da livelli elevati di trigliceridi (TG) e, pertanto, da una consistente quantità di lipoproteine ricche di trigliceridi (triglyceride-rich lipoprotein, TRL), sia da bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (high-density lipoprotein cholesterol, colesterolo HDL). Il colesterolo non-HDL comprende tutte le lipoproteine aterogene quali, le lipoproteine a molto bassa, bassa e intermedia densità, (LDL, IDL, e VLDL), le VLDL, i chilomicroni residui e la lipoproteina a, ed è considerato un buon indicatore di rischio cardiovascolare fra i pazienti con livelli di trigliceridi elevati, compresi gli individui con dislipidemia. La terapia ipolipemizzante con le statine aumenta la clearance delle lipoproteine aterogene principalmente tramite la riduzione del colesterolo LDL, riducendo il rischio di malattie cardiovascolari aterosclerotiche. Lo stesso meccanismo è alla base dell'azione terapeutica di ezetimibe e degli inibitori della proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) quali alirocumab ed evolocumab. Ad esempio, aggiungendo ezetimibe ed evolocumab alla terapia con le statine, gli eventi cardiovascolari si mostrano significativamente ridotti.

In letteratura non sono presenti studi finalizzati a valutare l'inibizione della proteina PCSK9 in individui con diabete e dislipidemia mista, o a comparare le differenti opzioni terapeutiche fra gli individui con TG elevati nonostante la terapia con la dose massima di statina tollerata. A questo scopo, considerata l'incertezza clinica nei confronti degli agenti terapeutici che riducono la sintesi di TRL (fibrati) o la lipolisi dei TG (acidi grassi- $\omega$ -3), che aumentano la clearance delle lipoproteine aterogene (ezetimibe) o che agiscono combinando entrambi i meccanismi (acido nicotinic), è stato progettato lo studio ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA. Il trial clinico aveva inoltre lo scopo di confrontare efficacia e sicurezza di alirocumab con quella dei farmaci relativi alla comune terapia ipolipemizzante.

Lo studio randomizzato di fase 3b/4, in aperto, in parallelo e di tipo multicentrico, è stato condotto in 14 paesi. Sono stati coinvolti individui (età > 18anni) con DMT2 e dislipidemia mista che presentassero: colesterolo non-HDL non adeguatamente controllato nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di statina per un periodo  $\geq 4$  settimane prima della visita di screening; assenza altri ipolipemizzanti in terapia; emoglobina glicata (A1C) < 9%; storia di disordini vascolari aterosclerotici o un fattore di rischio aggiuntivo. La diagnosi di dislipidemia mista alla visita di screening presupponeva i seguenti parametri: colesterolo non-HDL  $\geq 2.59$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL) e i TG  $\geq 1.70$  mmol/L (150 mg/dL) (ma < 5.65 mmol/L [500 mg/dL]). La dose massima tollerata di statina è stata basata sul giudizio del ricercatore. Sono stati arruolati anche pazienti con intolleranza documentata alle statine, esoneri quindi dall'assunzione del farmaco. Durante il follow-up a 3 settimane del periodo di screening i ricercatori hanno selezionato prima della randomizzazione la scelta più appropriata tra 5 opzioni terapeutiche: non aggiungere nessun farmaco ipolipemizzante, o aggiungerne uno fra fibrati, acidi grassi- $\omega$ -3, ezetimibe, acido nicotinic. I pazienti sono stati quindi randomizzati in proporzione 2:1 per ricevere la dose massima tollerata di statina oppure per ricevere in aperto alirocumab o un comune ipolipemizzante, per 24 settimane. Alirocumab è stato somministrato inizialmente ad una dose di 75 mg ogni 2 settimane, incrementata a 150 mg alla settimana n°12, solo se il colesterolo non-HDL fosse stato  $\geq 2.59$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL). L'endpoint primario di efficacia è stato la percentuale di variazione dei livelli di colesterolo non-HDL dal t0 fino alla settimana n°24, analizzato considerando gli intenti iniziali di trattamento. Il metodo statistico di analisi utilizzato è stato un modello a effetto misto a misure ripetute.

La popolazione randomizzata comprendeva 413 individui (409 intenti di trattamento; 412 safety). Alla settimana n°24, la media riduzione del colesterolo non-HDL era superiore con alirocumab (-32.5% di differenza rispetto alla terapia ipolipemizzante comune; 97.5% intervallo di confidenza: -38.1 to -27.0; P<.0001). Complessivamente, il 63,3% degli individui

trattati con alirocumab ha mantenuto la dose di 75mg ogni due settimane. Alla settimana n°24 alirocumab ha dimostrato di aver ridotto il colesterolo LDL (-43%), la apolipoproteina B (-32%), il colesterolo totale (-24,6%) e il numero di particelle LDL (-37,8%), rispetto alla terapia ipolipemizzante comune (tutti i  $P < 0,0001$ ). In accordo con il confronto complessivo alirocumab, alla settimana n°24, ha dimostrato di aver ridotto maggiormente il colesterolo non-HDL rispetto a tutti i farmaci della comune terapia ipolipemizzante. L'incidenza dell'insorgenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata del 68,4% per alirocumab e del 66,4% per i farmaci della comune terapia ipolipemizzante. Non sono stati riscontrati effetti significativi sulla emoglobina glicata.

Alcuni limiti dello studio riguardano principalmente la relativa breve durata e il numero di individui arruolati che non permettono l'identificazione di eventi avversi rari. Inoltre, essere a conoscenza del trattamento (studio in aperto), potrebbe aver influenzato sia i pazienti arruolati, sia i ricercatori.

In conclusione, negli individui con diabete mellito di tipo 2 e dislipidemia mista, in terapia con la massima dose tollerabile di statine, il farmaco inibitore della proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) alirocumab ha mostrato la migliore efficacia nella riduzione del colesterolo aterogeno ed è stato generalmente ben tollerato.

**Parole chiave:** PCSK9, alirocumab, diabete di tipo 2, dislipidemia mista, colesterolo non-HDL

**Conflitto di interessi:** K. K. R. ha ricevuto contributi personali da AbbVie, Inc.; contribut/onorari da Aegerion, Algorithm, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cerenis, Eli Lilly and Company, Ionis Pharmaceuticals, Kowa, Medicines Company, MSD, Novartis, Pfizer, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Resverlogix, Sanofi e Takeda; e sovvenzioni di ricerca da Kowa, Pfizer and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. L. A. L. ha ricevuto contributi personali da Esperion; sovvenzioni e contributi personali da Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly and Company, Merck, Regeneron Pharmaceuticals, Inc. and Sanofi; e contributi da Kowa e Medicine Company. D. M.-W. ha ricevuto contribute per speaker's bureau comitato consultivo da Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD (Merck), Novartis, Novo Nordisk and Sanofi. B. C. ha ricevuti fondi di ricercar e contribute personali da Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals, Inc. durante la conduzione dello studio; fondi di ricerca da Pfizer; e onorari da AstraZeneca, Pierre Fabre, Janssen, Eli Lilly and Company, MSD Merck & Co., Novo Nordisk, Sanofi e Takeda. H. M. C. ha ricevuto sovvenzioni, contributi personali e e supporto non finanziario da Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals, Inc., durante la conduzione dello studio; sovvenzioni, contributi personali e e supporto non finanziario da Eli Lilly and Company; finanziamenti e altri supporti da Roche Pharmaceuticals; finanziamenti da Pfizer Inc., Boehringer Ingelheim, and AstraZeneca LP; e altri supporti da Bayer. R. R. H. ha ricevuto fondi di ricercar da AstaMed, Eli Lilly and Company, Hitachi, Lexicon, Novo Nordisk e Viacyte; è un consulente per e/o membro del gruppo consultivo di Alere, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Elcelyx, Gilead, Intarcia, Ionis, Janssen/Johnson & Johnson, Merckand Sanofi-Aventis. F. J. T. ha ricevuto fondi per lo speaker's bureau e per il gruppo consultivo da AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceuticals, Merck Sharpe &Dohme, Novartis Pharmaceuticals Co., Novo Nordisk, Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. C. D., M. B.-B. e A. L. sono dipendenti e azionisti di Sanofi. R. S. è dipendente e azionista di Regeneron Pharmaceuticals, Inc. S. D. P ha ricevuto fondi di ricerca da AstraZeneca, Boehringler Ingelheim, Novartis Pharmaceuticals Co. e Merck Sharpe & Dohme; ed è un consulente di e ha ricevuto onorari da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceuticals, Laboratoires Servier, Merck Sharpe & Dohme, Novartis Pharmaceuticals Co., Novo Nordisk, Sanofi, Servier and Takeda Pharmaceuticals.

**Riferimenti bibliografici:** Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, Tinahones FJ, Bujas-Bobanovic M, Domenger C, Letierce A, Samuel R, Del Prato S. Alirocumab versus usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb 13. doi: 10.1111/dom.13257.

**Sunitinib in pazienti pre-trattati con tumori al pancreas: studio real-world***A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

Le neoplasie neuroendocrine del pancreas (panNENs), sebbene considerate malattie rare, sono in costante aumento. In accordo alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), queste si suddividono in quattro categorie: tumori neuroendocrini pancreatici ben differenziati (panNET) G1, G2, G3 e carcinomi neuroendocrini pancreatici scarsamente differenziati NEC G3. Lo scenario terapeutico dei panNETs comprende farmaci a bersaglio, come everolimus e sunitinib che si sono dimostrati efficaci nei pazienti con tumori avanzati e ben differenziati. L'efficacia clinica di sunitinib nei panNETs è stata dimostrata inizialmente in uno studio clinico di Fase II e poi confermata in uno studio multicentrico di Fase III del 2011, in cui è stato dimostrato che il sunitinib è in grado di aumentare di circa due volte la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a placebo, senza influire in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti.

Al fine di confermare l'efficacia e la tollerabilità di sunitinib nella pratica clinica comune, è stato condotto uno studio retrospettivo.

Sono stati arruolati 80 pazienti, in accordo ai seguenti criteri di inclusione: età >18 anni, diagnosi di panNET ben differenziato, malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica, progressione della malattia (PD) e performance status ECOG ≤2. Complessivamente, la mediana dell'indice proliferativo Ki67 era del 5% e la maggior parte dei pazienti presentava neoplasia NET G2 (71,1%). Il 53,8% dei pazienti era stato sottoposto a intervento chirurgico prima del trattamento con sunitinib, ma tutti avevano presentato recidiva durante il follow-up. Il 98,8% era stato pre-trattato con: analoghi della somatostatina (95%), everolimus (80%), chemioterapia sistemica (57,5%) o terapia con radionuclidi dei recettori peptidici (PRRT; 56,3%). La mediana dell'intervallo di tempo tra diagnosi di panNET e inizio della terapia con sunitinib era di 66 mesi. Sunitinib è stato somministrato alla dose standard di 37,5 mg al giorno per una durata media di trattamento di 7 mesi, fino a progressione della malattia, a comparsa di grave tossicità, o in caso di ritiro del consenso informato da parte del paziente. Il 58,7% dei pazienti è stato trattato con terapia combinata, cioè analoghi della somatostatina più sunitinib. L'efficacia di sunitinib è stata valutata in termini di PFS, sopravvivenza globale (OS) e controllo della malattia (DC). I pazienti erano considerati "responders" quando raggiungevano il controllo della malattia, in termini di stabilità della malattia, risposta parziale o risposta completa; contrariamente venivano considerati "non-responders". La PFS è stata definita come l'intervallo di tempo tra l'inizio della terapia con sunitinib e l'interruzione del trattamento a causa di progressione della malattia o decesso del paziente per qualsiasi causa. La OS è stata stimata sull'intervallo di tempo tra l'inizio della terapia con sunitinib e morte per qualsiasi causa. Gli eventi avversi sono stati classificati secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0 e analizzati in modo prospettico insieme ai dati demografici, patologici, radiologici e clinici per ogni centro incluso nello studio. La mediana di PFS era di 10 mesi. Il 66,2% dei pazienti andava incontro a progressione durante il trattamento con sunitinib, ma non vi era differenza significativa i) né tra pazienti con tumori NET G1 vs NET G2 (PFS di 11 e 8 mesi, rispettivamente); ii) né tra pazienti che erano stati pre-trattati con tre o più regimi terapeutici vs quelli che avevano ricevuto due o meno trattamenti sistemici (PFS di 9 e 10 mesi, rispettivamente); iii) né tra pazienti pre-trattati con everolimus vs quelli non pre-trattati (PFS di 10 e 7 mesi, rispettivamente). Sebbene non statisticamente significativa, la PFS era due volte maggiore per il gruppo di pazienti trattato con analoghi della somatostatina più sunitinib rispetto a sunitinib da solo (12 e 6 mesi, rispettivamente;  $p=0,152$ ). La mediana di OS dall'inizio della terapia con sunitinib era di 40 mesi, e 28 pazienti (35%) sono deceduti durante il trattamento. Complessivamente, le percentuali di controllo e di stabilità della malattia erano del 71,3% e 53,8%, rispettivamente. Inoltre, i "responders" erano il 17,5% dei pazienti, mentre i "non-responders" il 28,7%, in quanto andavano incontro a progressione della malattia. In termini di tollerabilità, il 72,9% dei pazienti aveva presentato eventi avversi di grado 1-2; tossicità di grado 4 (grave neutropenia) è stata riportata in un solo paziente, mentre eventi avversi di grado 3 si sono verificati nel 24,5%. Per la comparsa di effetti collaterali, al 40% dei pazienti è

stata sospesa temporaneamente la somministrazione di sunitinib, al 30% è stata necessaria la riduzione della dose giornaliera e al 7,5% il trattamento è stato definitivamente interrotto. Il profilo di sicurezza era indipendente dal tipo di pre-trattamento: infatti, tra i pazienti che avevano presentato eventi avversi di grado 3-4, l'81,2% era stato pre-trattato con everolimus, il 75% con chemioterapia e il 68,7% con PRRT.

I risultati di questa analisi retrospettiva sono molto simili a quelli riportati nello studio registrativo di Fase III, tuttavia bisogna tener presente la differenza nella tipologia dei pazienti inclusi e del tipo di disegno dello studio (retrospettivo vs prospettico). In questa analisi è stata inclusa una percentuale significativamente più alta di pazienti con tumore non funzionante (87,5% vs 49%), con un maggiore indice Ki67 (49,3% di pazienti con Ki67 > 5% vs 36%) e con più numerosi pre-trattamenti (tranne che per la chemioterapia); l'intervallo tra la diagnosi di panNET e l'inizio della terapia con sunitinib era più lungo (5,5 anni vs 2,4 anni) e la percentuale di pazienti che aveva subito un intervento chirurgico era più bassa (53,8% vs 88%). Complessivamente, i risultati in termini di mediane di PFS e OS e di percentuale di DC in seguito a trattamento con sunitinib sono simili a quelli riportati nei precedenti studi clinici. La terapia combinata è stata somministrata al 58,7% dei pazienti, nonostante la maggior parte di questi presentassero tumori non funzionanti. Questo dato clinico, inaspettatamente, ha confermato come nella pratica clinica comune vengano somministrati analoghi della somatostatina anche dopo l'inizio della terapia con farmaci a bersaglio, indipendentemente dallo stato funzionale del tumore. Il fatto che pazienti con terapia combinata riportassero una mediana di PFS maggiore rispetto a terapia con sunitinib da solo, potrebbe suggerire una possibile attività sinergica tra i due farmaci. Tuttavia, a causa del numero relativamente piccolo di pazienti e della tipologia dello studio, questa ipotesi non è stata confermata e supportata da dati statisticamente significativi. Inoltre, la risposta clinica a sunitinib era indipendente dalla tipologia del tumore o dai diversi pre-trattamenti, e questo va in disaccordo con i dati dello studio di Fase III, in cui si riportava una minore efficacia di sunitinib nei pazienti con indice Ki67 > 5% e con un numero di pre-trattamenti  $\geq 2$ . Anche questo dato contrastante potrebbe essere ricondotto alla diversa tipologia dei pazienti inclusi nello studio. In termini di sicurezza, la neutropenia si è confermata l'evento avverso di grado 3-4 più frequente (8,8% vs 12%, nei due studi, rispettivamente); al contrario, gli altri eventi avversi (diarrea, nausea, vomito, fatigue, alterazioni del colore dei capelli) sono comparsi meno frequentemente.

Nonostante alcuni limiti (in particolare l'analisi retrospettiva dei dati), l'esperienza real-world di questo studio clinico ha dimostrato e confermato l'efficacia e la tollerabilità del sunitinib per la terapia di pazienti con panNET, anche in un contesto clinico di pazienti intensivamente pre-trattati e con progressione della malattia.

**Riferimento bibliografico:** Rinzivillo M, Fazio N, Pusceddu S, Spallanzani A, Ibrahim T, Campana D, Marconicini R, Partelli S, Badalamenti G, Brizzi MP, Catena L, Schinzari G, Carnaghi C, Berardi R, Faggiano A, Antonuzzo L, Spada F, Gritti S, Femia D, Gelsomino F, Bongiovanni A, Ricci S, Brighi N, Falconi M, Delle Fave G, Panzuto F. Sunitinib in patients with pre-treated pancreatic neuroendocrine tumors: A real-world study. *Pancreatology*. 2018 Mar;18(2):198-203.

**Parole chiave:** Sunitinib, tumori neuroendocrini, pancreas, progressione della malattia, target therapy.

**Conflitti di interesse:** non riportati.

### Follow-up a lungo termine di pazienti pediatrici con sclerosi multipla che iniziano la terapia farmacologica di prima scelta per via parenterale: studio osservazionale italiano, multicentrico e retrospettivo

A cura della dott.ssa Concetta Rafaniello

L'insorgenza della sclerosi multipla (SM) durante l'infanzia e l'adolescenza è in genere riportata in circa il 3%-10% di tutti i soggetti con SM. La gran parte dei pazienti pediatrici con SM (ped-SM) presentano un decorso intermittente e con un elevato tasso di recidiva. In generale, tali

pazienti raggiungono livelli di disabilità moderata-grave più tardi rispetto ai soggetti adulti, ma ad un'età inferiore. La maggior parte dei trattamenti farmacologici per il trattamento della SM non sono stati testati nella popolazione pediatrica mediante la conduzione di studi clinici randomizzati e controllati (RCT) e, pertanto, i dati relativi a farmaci modificanti la malattia (disease modifying treatments- DMTs) in questa particolare popolazione derivano per lo più da studi osservazionali in aperto. Da ciò deriva che una delle principali problematiche del trattamento dei ped-SM è rappresentata dalla verifica dell'efficacia e tollerabilità dei DMTs in ampie coorti con follow-up a lungo termine. L'interferone-beta (IFNB) e il glatiramer acetato (GA) rappresentano la prima linea di trattamento dei ped-SM.

Ad oggi, sono disponibili pochi dati relativi al monitoraggio a lungo termine. Nel 2009, sono stati pubblicati i risultati di una coorte di 130 ped-SM trattati con IFNB o GA con un follow-up medio di circa 5 anni. Della stessa coorte, con lo studio in oggetto, si presentano i dati fino al 2016.

Lo studio è stato disegnato come una valutazione retrospettiva di dati raccolti in maniera prospettica presso centri specializzati per il trattamento della SM. Tutti i centri che precedentemente avevano partecipato al primo studio sono stati invitati a prendere parte all'estensione dello stesso. Il database originale è stato aggiornato e modificato includendo nuovi campi relativi al trattamento farmacologico ricevuto, insorgenza e numero di recidive, punteggio della scala clinica EDSS\* (Expanded Disability Status Scale), presenza di gravi eventi avversi al termine di ogni terapia e all'ultimo follow-up. I dati sono stati estratti dalle cartelle cliniche di ogni centro ad esclusione di quelli relativi alla risonanza magnetica. La raccolta dei dati è terminata a maggio 2016. In accordo al protocollo di gestione della SM previsto in Italia, tutti i centri seguono i loro pazienti regolarmente, in genere ogni 3 mesi. Ad ogni visita, il neurologo decide se confermare o meno la terapia in atto in relazione sia alla tollerabilità che all'efficacia. L'obiettivo principale dello studio è stato quello di riportare dati relativi ai trattamenti (ad esempio, numero e tipo di immunomodulatore prescritto), evoluzione clinica della patologia (ad esempio, tasso di recidiva e disabilità misurata mediante la scala clinica EDSS) ed eventi avversi gravi associati alla terapia farmacologica. L'obiettivo secondario è stato quello di confrontare il tasso annualizzato di recidiva (ARR) e il punteggio della scala clinica EDSS prima e dopo il trattamento farmacologico. Inoltre, è stata condotta un'analisi per l'identificazione di fattori predittivi del decorso della patologia. Le caratteristiche al basale scelte come potenziali fattori predittivi sono state: sesso, età di esordio della SM, età dell'inizio della terapia, durata della SM prima dell'inizio del trattamento farmacologico, ARR prima e dopo l'inizio della terapia (incluso il primo attacco), punteggio EDSS all'inizio dei DMTs, tipo di esordio (monofocale o polifocale) e tipo di terapia iniziale (GA o IFNB). L'ultima variabile è stata aggiunta al modello di analisi, poiché nel precedente studio i ped-SM che avevano cominciato con IFNB presentavano un decorso peggiore probabilmente dovuto al fatto che al basale presentavano una maggiore gravità della patologia. L'evoluzione clinica della patologia è stata misurata attraverso l'ARR durante l'intero periodo di trattamento e la progressione della disabilità rispetto al basale (definita come l'aumento del punteggio dell'EDSS  $\geq 1.5$  punti se al basale EDSS = 0,  $\geq 1$  punto se EDSS = 1-5, e  $\geq 0,5$  punti se la basale EDSS = 5,5) confermata dopo 3 mesi. Pazienti senza recidive e disabilità dopo l'inizio della terapia sono stati considerati senza segni della malattia (NEDA-2). Per l'analisi descrittiva le variabili continue sono state espresse in termini di media, deviazione standard (DS), mentre quelle categoriche come percentuali. Sono stati confrontati ARR e punteggi dell'EDSS prima e dopo la terapia mediante i test di Friedman e Wilcoxon. L'ARR è stato testato in un modello di regressione lineare multivariata, mentre il peggioramento della disabilità in uno di regressione logistica multivariata. Tra i fattori predittivi al basale, l'età corrispondente all'inizio del trattamento e quella di esordio della malattia sono state considerate come variabili binomiali ( $<$  e  $\geq 12$  anni). Il limite di 12 anni è stato selezionato poiché corrisponde approssimativamente all'inizio della pubertà e perché separa i bambini dagli adolescenti in accordo ai criteri diagnostici della SM. Tutte le analisi multivariate sono state corrette per la durata del follow-up e per centro partecipante. Per il confronto tra sottogruppi di pazienti è stato utilizzato il test di Mann-Whitney (variabili continue non-normali) e il test del chi quadro (variabili categoriche). La significatività è stata settata a valori di  $p \leq 0.05$ ; valori di  $p$  compresi tra  $\geq 0.05$  e  $\leq 0.1$  sono stati considerati come un possibile trend. Nel modello di



analisi univariata e multivariata il coefficiente B e l'odds ratio (OR) sono stati riportati con un intervallo di confidenza (IC) del 95%. Le analisi sono state effettuate mediante il software IBM SPSS Statistic Release 21.0 per Mac. In totale, 15 su 18 centri hanno accettato di partecipare all'estensione dello studio. Per 33 pazienti non è stato possibile ottenere i dati di follow-up, quindi 97 pazienti sono stati selezionati per l'analisi. Il periodo di follow-up medio per l'intera coorte è stato di  $12,5 \pm 3,3$  anni (range 7–24 anni). L'età media all'ultimo follow-up è stata di  $26,5 \pm 3,9$  anni (range 18–37 anni). La maggior parte dei ped-SM sono stati inizialmente trattati con IFNB (57 Avonex, 31 Rebif/Betaferon), mentre 9 hanno cominciato la terapia con GA. Il primo trattamento è stato cominciato tra il 1997 e il 2007 (2002 come mediana). Durante il follow-up, 15 pazienti hanno continuato il primo trattamento (Avonex: 9, Rebif: 4, GA: 2), mentre la maggior parte (82) sono stati sottoposti ad almeno un cambio di terapia (una mediana di 2 switch per paziente, range di 1-3). Il primo switch è stato effettuato dopo una media di  $5,5 \pm 3,8$  anni e il secondo dopo  $4,1 \pm 3,3$  anni. Il primo switch è stato soprattutto per IFN ad elevata frequenza (Rebif or Betaferon), seguito da natalizumab (NAT) o fingolimod (FTY). Switch successivi sono stati soprattutto verso farmaci di seconda linea. Due pazienti sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali a causa della persistenza dell'elevata attività della malattia. Considerando il periodo totale di follow-up, 41 pazienti (40%) sono stati trattati solo con farmaci approvati come trattamento di prima linea (IFNB, GA, teriflunomide e dimetil fumarato), mentre il resto della coorte è passato ad un altro farmaco (azatioprina, ciclofosfamide, mitoxantrone, immunoglobuline, trapianto di cellule staminali). All'ultima visita, i soggetti erano in trattamento con farmaci diversi, ma circa 1/3 erano ancora in terapia con il primo farmaco per via parenterale. In totale, 21 ped-SM hanno interrotto la terapia per 6 mesi o più durante il periodo di follow-up. I motivi dell'interruzione sono stati la gravidanza (3), decisione del paziente (8), peggioramento progressivo della malattia nonostante la somministrazione di immunostimolanti (1). Per 9 soggetti la causa dell'interruzione non è stata riportata. All'ultimo follow-up, 5 pazienti non erano in trattamento farmacologico per la SM. Rispetto alla fase pre-trattamento, l'ARR (media  $\pm$  DS) è risultato ridotto in maniera significativa durante la prima terapia farmacologica (da  $3,2 \pm 2,6$  a  $0,7 \pm 1,5$ ,  $p < 0.001$ ), mantenendosi basso anche durante l'intero periodo di follow-up ( $0,3 \pm 0,2$ ,  $p < 0.001$ ). In generale, 39 su 97 pazienti (40%) hanno mostrato un peggioramento in termini di punteggio della scala clinica EDSS ( $1,7 \pm 0,9$  punti) misurato all'ultimo follow-up rispetto al basale. In maniera conforme, il punteggio EDSS (media  $\pm$  DS) ha mostrato un leggero aumento al termine della prima terapia ( $1,4 \pm 0,9$  (1,0, 0–5) a  $1,6 \pm 1,2$  (1,5, 0–6),  $p = 0.075$ ), più pronunciato in corrispondenza dell'ultima osservazione ( $1,8 \pm 1,5$  (1,5, 0–10),  $p = 0.004$ ). Al termine del follow-up, il punteggio EDSS è risultato  $< 2$  nel 59% dei pazienti, compreso tra 2 e 3,5 nel 30%, tra 4 e 5,5 nel 7% e  $\geq 6$  nel 4%, includendo anche un soggetto che è deceduto all'età di 23 anni per una forma maligna di SM. In totale, 10 pazienti (10%) sono risultati NEDA-2 durante l'intero periodo di follow-up. È stato osservato un trend di progressione della disabilità in 21 ped-SM che sono rimasti scoperti da qualsiasi terapia farmacologica per un periodo pari a più di 6 mesi rispetto ai soggetti che sono stati trattati costantemente (57% vs 35%,  $p = 0.07$ ). Considerando solo 8 pazienti che hanno interrotto la terapia autonomamente, il 50% di questi ha mostrato una progressione della disabilità. Relativamente ai dati di sicurezza, è stato riportato un caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) da NAT in un soggetto di sesso femminile di 23 anni. Al momento della diagnosi, il NAT era stato sospeso 2 mesi prima lo stato di "triplice positività" della paziente, ovvero precedente immunosoppressione con mitoxantrone, più di 2 anni di trattamento e presenza di anticorpi anti-JCV. Gli effetti della PML sono stati il deterioramento transitorio delle funzioni cognitive e resistenza persistente a farmaci antiepilettici controllata solo con una triplice terapia. Successivamente alla PML, la paziente ha proseguito la terapia con DMTs (prima GA, poi FTY a causa di una ricorrente attività della malattia). All'ultima osservazione, il punteggio EDSS è risultato pari a 1,0. Un paziente di sesso maschile è deceduto a causa di un decorso clinico altamente reattivo e progressivo. In particolare, il paziente presentava un esordio della patologia a 15 anni e cominciava il trattamento con Betaferon a 16 (EDSS al basale pari a 4,5); successivamente, a causa della persistenza della malattia e progressione della disabilità la terapia farmacologica è stata modificata passando a NAT e immunosoppressori, tuttavia tale modifica non aveva apportato alcun miglioramento. A 21 anni, il punteggio EDSS era di 9 e due anni dopo, il paziente è deceduto per complicazioni respiratorie. Oltre ai casi appena descritti, non sono stati riportati altri eventi avversi correlati

alle diverse terapie farmacologiche per il trattamento della SM. Fattori potenzialmente predittivi del decorso della patologia emersi dall'analisi univariata sono stati l'inizio della terapia farmacologica dopo 12 anni di età e la scelta di Rebif/Betaferon come primo trattamento. Dall'analisi multivariata solo l'età dell'inizio della terapia è risultato un fattore predittivo; in particolare, i risultati dello studio hanno mostrato che l'inizio della terapia dopo il 12esimo anno di età era associato a 0,15 recidive per anno (circa 1 recidiva in più ogni 6-7 anni) e ad un rischio 7 volte maggiore di progressione della disabilità all'ultimo follow-up. Inoltre, i pazienti con esordio precoce della malattia presentavano un rapporto maschi:femmine di 1:1, un ARR più basso nella fase precedente al trattamento farmacologico e un'età inferiore di inizio della terapia con DMTs. In linea con l'analisi multivariata, un esito peggiore è stato osservato in corrispondenza del termine del primo trattamento in ped-SM che cominciavano la terapia dopo il 12esimo anno di età (ARR e punteggio EDSS maggiore) successivamente confermato all'ultimo follow-up con un rischio più elevato di progressione della disabilità (47% vs 11%,  $p = 0.005$ ).

In conclusione, I pazienti pediatrici con sclerosi multipla traggono dei benefici dalla terapia farmacologica per via parenterale, ma dopo una media di 5-6 anni la gran parte modifica il trattamento farmacologico passando ad un farmaco più potente. In generale, il punteggio della scala clinica EDSS e l'ARR sono risultati bassi durante il periodo di follow-up, ma nel 40% dei soggetti si è osservato un peggioramento della disabilità all'ultima osservazione e un paziente è deceduto proprio a causa del grave decorso della SM. Tali risultati sottolineano la necessità di un'attenta selezione del trattamento farmacologico nella popolazione pediatrica affetta da SM. Infine, cominciare la terapia prima del 12esimo anno di vita sembra essere un fattore predittivo di un decorso favorevole della malattia.

*Note: \*La scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) trova ampio uso come strumento per misurare e valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da sclerosi multipla. Il punteggio EDSS totale viene determinato da due fattori: la capacità di deambulazione e i punteggi relativi ad otto sistemi funzionali.*

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di avere conflitti di interesse con diverse aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** Pediatrico, sclerosi multipla, lungo termine, follow-up, infanzia

Riferimento bibliografico: Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola L, Lorefice L, Fenu G, Iaffaldano P, Simone M, Fanelli F, Patti F, D'Amico E, Capobianco M, Bertolotto A, Gallo P, Margoni M, Miantes S, Milani N, Amato MP, Righini I, Bellantonio P, Scandellari C, Costantino G, Scarpini E, Bergamaschi R, Mallucci G, Comi G, Ghezzi A; iMED Registry and Gruppo di Studio SM-Società Italiana di Neurologia. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multicentre, Italian, retrospective, observational study. *Mult Scler.* 2018 Jan 1:1352458518754364. doi: 10.1177/1352458518754364.

### **Proprietà galattogene di zengru gao, formulazione della medicina tradizionale cinese**

*Dott.ssa Lara Testai, Università di Pisa, GdL Farmacognosia e Fitoterapia*

L'allattamento al seno è una pratica altamente consigliata in tutto il mondo, tuttavia, soprattutto a causa dell'età della madre e dei cesarei, l'ipogalattia postpartum è sempre più frequente, tanto che in Cina soltanto il 59% delle madri allatta al seno dai primi giorni dopo il parto.

Il ricorso a trattamenti farmacologici, come ossitocina o metoclopramide, sono limitati a causa della loro sicurezza d'uso; d'altra parte molto spesso si ricorre all'impiego di specialità botaniche ad azione galattogena. In questo contesto, la medicina tradizionale cinese ha una consolidata tradizione nel trattamento dell'ipogalattia; diversi studi dimostrano che Vaccaria segetalis e Medulla Tetrapanacisare sono in grado di incrementare la secrezione latte.

Gli autori del trial clinico in oggetto si sono posti l'obiettivo di valutare l'efficacia clinica di un preparato, Zengru Gao, costituito da 8 piante tipiche della medicina cinese, dove le principali

componenti sono Vaccaria segetalis e Medulla Tetrapanacisare.

Dunque tra ottobre 2013 e luglio 2014, 588 neo-mamme sono state arruolate dopo il parto, avvenuto in 6 diversi ospedali della Cina. A queste donne è stato dato da bere 30 g 3 volte al giorno il preparato, una crema marrone-blu dall'odore fragrante e il sapore dolce leggermente amaro.

L'outcome primario dello studio è stata la valutazione della percentuale di madri che riuscivano ad allattare completamente o parzialmente al seno, l'outcome secondario è stato misurare il volume di intake giornaliero di latte. Tali outcome sono stati misurati 1, 3 e 7 giorni dopo l'inizio del trattamento con il preparato o con il placebo.

L'analisi dei risultati raccolti dalle interviste telefoniche o dalle visite in ospedale ha permesso di rilevare che l'outcome primario non era significativamente diverso al giorno 1, ma il numero di donne che allattavano completamente/parzialmente al seno era cresciuto al terzo giorno nel gruppo trattato con Zengru Gao (27,34%/49,33% rispetto 22,88%/45,02% del controllo;  $p=0.0375$ ). Tale incremento risultava ancora più marcato al giorno 7, dove la percentuale di donne che allattavano completamente al seno era di 74,48% verso il 58,67% del controllo ( $p=0.0027$ ).

Anche l'outcome secondario era altamente significativo al settimo giorno ( $p=0.053$ ).

La formulazione di Zengru Gao è stata generalmente ben tollerata e gli effetti avversi registrati durante il trial clinico sono stati tutti di lieve-modesta entità e riguardavano una percentuale di donne limitata (5,42%), solo una di queste ha sospeso il trattamento per tosse.

In conclusione lo studio conferma l'efficacia galattogena di Zengru Gao ed dai benefici osservati merita sicuramente un'ulteriore valutazione e approfondimento del meccanismo d'azione.

**Keywords:** medicina tradizionale cinese, allattamento al seno, Vaccaria segetalis, Medulla Tetrapanacisare.

**Fonte bibliografica:** Wang S, Zhang C, Li C, Li D, He P, Su Z, Li Y, Ding Y, Lu A. Efficacy of Chinese herbal medicine Zengru Gao to promote breastfeeding: a multicenter randomized controlled trial. BMC Complement Altern Med. 2018 Feb 6;18(1):53. doi: 10.1186/s12906-018-2121-0.

---

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

---

### **Impatto del volume corrente rilasciato sulla comparsa di emorragia intraventricolare in neonati prematuri durante la ventilazione in pressione positiva in sala parto**

*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

La ventilazione in pressione positiva (PPV) è raccomandata per assicurare la transizione dalla vita fetale a quella extra-uterina, in particolare quando il passaggio alla respirazione polmonare non sempre avviene in maniera fisiologica e spontanea, come nel caso di neonati pretermine. Lo scopo della PPV è stabilire una capacità funzionale residua, assicurare un appropriato volume corrente (tidal volume, VT = volume di aria ventilata durante un atto respiratorio normale), promuovere il respiro spontaneo e facilitare lo scambio di gas, riducendo al minimo il danno polmonare nel neonato prematuro. Durante la PPV viene normalmente scelta una pressione fissa utile ad indurre un adeguato VT. Spesso però s'incorre nel rischio di indurre inavvertitamente un VT elevato dal momento che questo viene raramente misurato. Diversi studi sugli animali hanno dimostrato che la PPV con  $VT > 8 \text{ mL/kg}$  determina infiammazione e danno polmonare. Nelle unità di rianimazione neonatale ma non nelle sale parto questo effetto avverso è stato superato dal maggior impiego della ventilazione a controllo di volume (targeted-volume ventilation). Diversi studi osservazionali hanno evidenziato che spesso in sala parto sono applicati livelli di VT troppo elevati durante la PPV, con conseguente rischio di

ipocapnia, danno cerebrale e leucomalacia periventricolare (PVL). Fino ad oggi nessuna ricerca clinica ha esaminato l'associazione fra VT e danno cerebrale in neonati prematuri.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare se neonati pretermine (<29 settimane gestazionali) sottoposti a PPV in sala parto con alto VT (>6ml/kg) alla nascita erano a rischio di maggior incidenza di danno cerebrale rispetto a quelli con più basso VT (<6ml/kg).

Questo studio osservazionale è stato condotto fra luglio 2013 e giugno 2015 dai ricercatori del Royal Alexandra Hospital (Edmonton, Canada), un centro universitario pediatrico che in quel periodo ha curato ~350 neonati con peso alla nascita <1500 g e 200 prematuri (<29 settimane gestazionali) nell'Unità Neonatale. I ricercatori hanno partecipato alla nascita dei neonati pretermine (<32 settimane gestazionali) insieme agli specialisti del Resuscitation-Stabilization-Triage Team senza essere coinvolti nelle pratiche cliniche di cura dei bambini. I criteri d'inclusione sono stati: neonati prematuri <29 settimane gestazionali che hanno ricevuto PPV alla nascita per un tempo di almeno 120 secondi. Sono stati esclusi i bambini pretermine sottoposti a PPV alla nascita per un tempo <120 secondi, compressione toracica o trattamento con epinefrina in sala parto. Subito dopo la nascita, i bambini sono stati posti in una borsa di polietilene ed esposti (senza essere asciugati) a calore radiante. Il supporto respiratorio è stato iniziato con 30% di ossigeno e poi portato a valori adeguati di SpO<sub>2</sub> come suggerito dalle linee guida di rianimazione neonatale del 2010. Nel caso di necessità di PPV, è stata impiegata una maschera di silicone (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) con un dispositivo a flusso continuo e pressione limitata, con manometro e una pressione positiva di fine espirazione. Come configurazione primaria, si è stabilito un flusso di gas di 8 ml/min, un picco di pressione d'insufflazione di 24 cm di H<sub>2</sub>O ed una pressione di fine espirazione di 6 cm H<sub>2</sub>O. Un sensore è stato posizionato fra la maschera ed il dispositivo di ventilazione. I valori di VT sono stati paragonati con quelli di riferimento misurati in neonati pretermine con respirazione spontanea alla nascita. I neonati sono stati suddivisi in due gruppi: VT<6 ml/kg (=normale) or VT>6 ml/kg (=elevato). Il danno cerebrale (ad esempio emorragia intraventricolare, IVH) è stato determinato con ecografia nei primi giorni dopo la nascita.

Durante il periodo di osservazione un totale di 165 neonati pretermine dei 218 nati prematuri sono stati inclusi nello studio, di cui 124 (75%) con VT elevato e 41 (25%) invece con VT normale. L'età gestazionale (26±2 settimane vs 26±1 settimane) ed il peso alla nascita (858±251 g vs 915±250 g) sono risultati essere simili, rispettivamente, nel gruppo con VT elevato vs quello con VT normale. È stata diagnosticata IVH in 63 (51%) dei bambini del gruppo con VT elevato ed in 5 (13%) dei neonati del gruppo con VT normale (P=0,008). È stata evidenziata IVH grave (grado III o IV) in 33/124 (27%) dei neonati del gruppo con VT elevato ed in soli 2/41 (6%) dei pretermine del gruppo con VT normale (P=0,01). La saturazione d'ossigeno è risultata inferiore nel gruppo VT<6ml/kg a 6, 13 e 14 minuti dopo la nascita rispetto all'altro gruppo (P<0,001). La saturazione d'ossigeno nel tessuto cerebrale è stata significativamente minore nel gruppo VT<6ml/kg a 7, 8 e 25 minuti dopo la nascita (P<0,001). Al contrario il battito cardiaco è stato significativamente più basso nel gruppo VT>6ml/kg a 5, 20 and 25 minuti dopo la nascita (P<0,001). La frazione di ossigeno inspirato è stata paragonabile nei due gruppi nell'arco dei primi 30 minuti.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che neonati pretermine (≤29 settimana gestazionale) sottoposti alla nascita a PPV con livelli elevati di VT (>6ml/kg) presentano un maggior rischio di danno cerebrale rispetto ai neonati esposti a PPV con VT <6 ml/kg. Ulteriori ricerche sono essenziali al fine di mettere in atto strategie utili a fornire livelli di VT adeguati e a ridurre l'incidenza di IVH.

**Parole chiave:** neonato pretermine, ventilazione in pressione positiva, volume corrente (tidal volume, VT)

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Riferimento bibliografico:**

Mian Q, et al. Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm

infants during positive pressure ventilation in the delivery room. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2018. Epub ahead of print doi:10.1136/archdischild-2017-313864.

**Valutazione di efficacia e tolleranza di un innovativo siero riparativo sulla rigenerazione cutanea, seguendo la procedura di frazionamento laser tramite Erbium:YAG (erbium-doped yttrium aluminium garnet laser)**

*A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere*

L'abbondanza di regimi terapeutici per il ringiovanimento della pelle e la loro entusiastica promozione testimonia l'espressione di un atavico desiderio di bellezza ed eterna giovinezza. Le alterazioni dello stato della cute possono essere determinate da fattori endogeni ed esogeni tra cui atrofia, xerosi, ipo-iperpigmentazione, tumori benigni, alimentazione errata, trascuratezza. Per questi motivi le pratiche di ringiovanimento cutaneo per scopi sia puramente estetici che terapeutici sono praticate da sempre e, nel corso degli anni, sono state perfezionate mediante l'utilizzo di diversi approcci. Questi hanno incluso formulazioni farmaco-cosmetiche con vari principi attivi e tecnologie avanzate, tra le quali trova spazio l'utilizzo di laser. Questi sono ormai usati come valida alternativa ad espedienti chimici in quanto in grado di agire sugli strati più esterni del derma. Una tipologia di laser ampiamente utilizzata è Erbium:YAG (2940 nm), un laser in grado di colpire la componente acquosa della pelle generando una "vaporizzazione tissutale controllata". Si basa, infatti, sul principio della fototermolisi con cui è in grado di rimuovere lesioni cutanee superficiali generando una piccolissima quantità di calore, per questo è definito "laser freddo".

Nonostante i profondi miglioramenti riscontrati mediante i trattamenti laser, la rigenerazione cutanea necessita anche dell'utilizzo di dispositivi farmaceutici in grado di ricreare l'ambiente cellulare ideale, ricco di sostanze nutritive essenziali per un corretto funzionamento biologico. Tra i dispositivi in commercio, l'azienda Bioderma ha sviluppato il Matricium®, un'innovativa soluzione a base di acido ialuronico, peptidi, amminoacidi, sali minerali, vitamine, carboidrati e nucleotidi. Questo siero è disponibile in commercio in diverse formulazioni farmaceutiche e rientra nei trattamenti di rigenerazione tissutale con lo scopo specifico di diminuire l'estensione delle rughe, ma anche in caso di lesioni superficiali, pelle indebolita, danni dovuti ad interventi dermatologici, dermoabrasioni, peeling, ustioni di primo grado, irritazioni localizzate e trattamenti laser. Precedenti studi in vitro avevano dimostrato l'efficacia di questo dispositivo nell'indurre proliferazione di cheratinociti ed attivazione di fibroblasti anche in assenza di fattori esogeni. Inoltre analisi ex vivo ne hanno confermato gli effetti positivi sul derma anche in seguito a danno per irradiazione. Questi lavori non pubblicati hanno rappresentato il punto di partenza di questo studio clinico, randomizzato, in doppio cieco in cui gli autori hanno dimostrato non solo la tolleranza ma anche l'efficacia del siero rigenerativo Matricium®, il quale è in grado di accelerare la rigenerazione epidermica e massimizzare i risultati positivi del laser Erbium:YAG.

Lo scopo di questo lavoro è stato la valutazione di efficacia e tollerabilità del Matricium®, nuovo siero per la rigenerazione cutanea, utilizzato in aggiunta ai trattamenti estetici canonici di frazionamento laser. A tale scopo, gli autori hanno eseguito uno studio clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco, in cui hanno utilizzato il siero su metà viso di 10 donne di età compresa tra i 45 e i 65 anni. Sull'altra metà del volto è stato somministrato il placebo. I soggetti sono stati reclutati secondo le direttive del comitato etico dell'ospedale Ramón y Cajal di Madrid, Spagna.

Lo studio in esame è stato svolto da ottobre a dicembre 2014 su 10 donne di età compresa tra i 45 e i 65 anni (età media 59 anni). Sono state escluse donne affette da infiammazioni, infezioni o malattie strutturali della pelle fino a 3 mesi prima dello studio, o donne affette da fotosensibilità. Inoltre non sono state considerate idonee donne che non avevano firmato il consenso o che avevano ricevuto trattamenti topici di depigmentazione per disordini sistemici. Il protocollo ha incluso l'utilizzo di un frazionamento con laser Erbium:YAG.

La sera prima della sessione laser e per i successivi 60 giorni, le pazienti sono state trattate due volte al giorno, mattina e sera, con il siero, su un solo lato del volto. Sull'altro lato è stato



somministrato un placebo costituito da un'emulsione olio/acqua al 3% di glicerina. Ai giorni 0 (D0) e 60 (D60) sono state prelevate biopsie cutanee periauricolari. Le pazienti sono state visitate dopo 7, 15, 30 e 60 giorni; a questi tempi è stato eseguito anche un reportage fotografico. All'inizio dei protocolli sperimentali, gli autori hanno valutato il grado di severità delle lesioni cutanee dovute all'invecchiamento identificando, in questo modo, la baseline dell'intero studio. Per definire tale grado di severità è stata considerata una scala Glogau comprendente valori come 0=nessuno; 1=lieve; 2=moderato; 3=intenso a D0 e D60, per ciascuna metà del volto delle donne. Con gli stessi criteri sono stati valutati anche eritema ed edema, nonché alterazione epidermica ed estensione e profondità delle microcolonne generate dal laser. L'end-point primario di questo studio si è focalizzato sulla valutazione della rigenerazione cutanea, definendone la stadiazione da avanzata a ritardata, e la qualità, da eccellente a nulla. I miglioramenti globali sono stati, dunque, esaminati anche a 7, 15 e 30 giorni, oltre che a 60 giorni per ciascuna metà del volto. Sono stati presi in esame anche eventuali effetti collaterali.

Gli autori hanno eseguito un'analisi microscopica sulle biopsie cutanee a D0 e D60 mediante colorazione con eosina/ematossilina confrontando non solo i diversi tempi ma anche il placebo vs il trattato con Matricium®. Le immunoistochimiche sono state eseguite su 3 biopsie trattate con placebo e su tutte le biopsie prelevate dalle metà del volto trattato con il siero oggetto di studio. Con il primo metodo hanno valutato le dimensioni di derma ed epidermide, con il secondo, invece, la densità delle fibre, l'elasticità (orceina), la degenerazione ialinica (mucine), presenza di endotelio (CD31), proliferazione epidermica (Ki67), collagene 1 e 3, metalloproteasi 1 e 3. L'espressione di questi marcatori è stata quantizzata considerando il numero di cellule positive per mm<sup>2</sup>.

L'analisi fotografica ha rivelato che le rughe sulla metà del volto trattato con il siero Matricium® sono state ridotte fino ad un massimo del 42% dal D0 al D60. Una situazione differente è emersa per la metà trattata con il placebo, per la quale si è assistito alla diminuzione delle rughe del 13% dal D0 al D7, ma successivamente l'evoluzione della rigenerazione cutanea ha subito un profondo rallentamento fino a fermarsi. La differenza tra le due metà del volto è arrivata al 29% ed è stata particolarmente significativa soprattutto dal D30 al D60. Gli autori non hanno riscontrato sostanziali differenze riguardo alla pigmentazione, la quale è stata classificata come lieve, eccetto che per 2 soggetti in cui ha raggiunto il grado di moderata. Nessuna differenza è stata rilevata nemmeno riguardo ad edema ed eritema. Dunque, è stato possibile valutare un miglioramento generale da moderato a significativo in presenza del siero e da lieve a moderato in caso di placebo.

L'end-point secondario del lavoro si è basato sulla valutazione della tollerabilità del siero Matricium®. Gli autori riportano che al D7 tutti i soggetti descrivono una sensazione dolorosa su entrambe le metà del viso; essi riconducono questo effetto al trattamento laser e non alle due tipologie di formulazioni applicate successivamente. Al D15 solo 3 soggetti presentano delle reazioni avverse, anch'esse valutate come da lievi a moderate: uno ha riportato pizzicore su tutto il volto, l'altro secchezza dove era stato somministrato il placebo e l'ultimo secchezza in presenza del siero. Al D60 un solo soggetto ha riportato eritema sull'area trattata con il siero e 5 soggetti hanno sofferto di secchezza della pelle (tra questi 2 sulla metà del volto trattata con il siero, 1 su quella trattata con il placebo e 3 su entrambi i lati).

Le analisi istologiche delle biopsie hanno evidenziato una maggiore densità al D60 del 20% in più rispetto al D0, valore ritenuto significativo anche se comparato con il placebo, per il quale non ci sono evidenti differenze dal D0 al D60. L'immunoistochimica, inoltre, ha permesso di valutare l'espressione di Ki67, usato come marcatore di proliferazione cellulare, il quale aumenta dal D0 al D60. Inoltre, è stato provato l'aumento di densità di elastina al D60 rispetto non solo al D0 ma anche agli stessi tempi sperimentali trattati però con il placebo. Risultati non significativi, invece, sono stati ottenuti riguardo al collagene 1 e 3, che aumentano a D60 con il siero del 32 e 14%, rispettivamente, e per le metalloproteasi, la cui espressione si mantiene bassa anche in seguito al trattamento. Infine, nemmeno i diversi livelli di espressione di CD31, di mucine e reazioni infiammatorie sono stati ritenuti significativi ai diversi tempi sperimentali né paragonando il siero con il placebo.

Per questo lavoro, gli autori Jiménez N et al si sono basati su dati precedenti per i quali l'utilizzo di cosmetici anti-età in seguito al trattamento del laser Erbium:YAG era in grado di garantire risultati migliori contro la dispigmentazione e le cicatrici da acne. Oltre ad un'analisi

macroscopica ottenuta mediante reportage fotografici, essi hanno studiato alcuni dei marcatori della EMT (transizione epitelio-mesenchimale), come le metalloproteasi, e della ECM (matrice extracellulare), ad esempio il collagene. La EMT e la ECM costituiscono rispettivamente il processo e le strutture fondamentali per la rigenerazione tissutale. In modo particolare, l'induzione della EMT rappresenta un momento chiave nella riepitelizzazione durante la quale i fibroblasti attivati sono in grado di degradare la ECM per portare alla formazione di tessuto di granulazione. Quest'ultimo fa da supporto per la proliferazione e la migrazione dei cheratinociti, la popolazione cellulare principalmente coinvolta nelle fasi finali della riepitelizzazione.

Le diverse fasi del processo di rigenerazione cutanea sono alla base della diminuzione di estensione e profondità delle microcolonne generate sugli strati superficiali del volto dal trattamento laser. Il siero rigenerativo Matricium® si è dimostrato in grado di innescare alcune di queste fasi apportando un significativo aumento di elasticità cutanea e della densità di derma ed epidermide. Anche il numero di fibre di collagene tende ad aumentare a differenza delle metalloproteasi, confermando che gli effetti ottenuti sono dovuti a formazione di strutture della ECM e non alla loro degradazione.

Il Matricium®, dunque, rappresenta una valida terapia per la rigenerazione cutanea in associazione al trattamento laser Erbium:YAG. Tuttavia non se ne conosce bene il meccanismo d'azione, né si sa in quale delle fasi del wound healing esso sia in grado di agire. Conoscere queste informazioni potrebbe essere un ottimo punto di partenza per immaginare un ulteriore potenziamento del siero. In questo modo si potrebbe anche evitare l'utilizzo del laser che, come evidenziato anche nel testo, lascia molteplici segni sulla cute rendendo necessaria l'applicazione successiva di un siero, come il Matricium®, per lenirli.

L'invecchiamento della pelle dovuto a fattori endogeni o esogeni rappresenta un fenomeno complesso e di importante interesse terapeutico e commerciale. Il siero rigenerativo Matricium® rappresenta una formulazione che, in sinergia con il trattamento laser Erbium:YAG, accelera in modo significativo le capacità rigenerative cutanee. In particolare, il siero riesce a lenire i segni lasciati dal laser così da migliorare l'aspetto della pelle del volto in 60 giorni di terapia. Inoltre, l'elevata tollerabilità fa sì che il siero possa essere somministrato due volte al giorno. Gli evidenti risultati clinici hanno confermato, dunque, che la validazione del sinergismo del laser Erbium:YAG e del siero Matricium® rappresenta non solo un importante traguardo per la cosmesi ma anche un efficace approccio terapeutico.

**Parole chiave:** proliferazione cellulare, rigenerazione cutanea, frazionamento laser, siero.

**Conflitto d'interesse:** gli autori non dichiarano un eventuale conflitto di interesse anche se citano l'azienda francese Laboratoire Bioderma come principale finanziatore e ringraziano i dottori Michèle Sayag e Aurélie Fauger (Naos – Laboratoire Bioderma) per la partecipazione allo studio clinico e lo sviluppo del manoscritto.

**Riferimento bibliografico:**

Jiménez N, Hermosa A, de Miguel L, Sánchez-Neila N, Truchuelo MT, Eraña I, Cuevas J. Assessment of the efficacy and tolerance of an innovative regenerative serum on cutaneous regeneration, following fractional laser procedure using Erbium:YAG. *J Cosmet Dermatol.* 2018;00:1-7. <https://doi.org/10.1111/jocd.12493>.

**Validazione dei dispositivi BP QardioArm® e Omron M6 Comfort® nella popolazione generale e affetta da diabete di Tipo II, rispettivamente, secondo il protocollo dell'European Society of Hypertension International (ESH-IP)**

*A cura della Dott.ssa Debora Collotta*

Negli ultimi anni, per sostituire lo sfigmomanometro standard a mercurio sono stati sviluppati molti dispositivi automatici per la misurazione della pressione arteriosa (PA). A tal proposito è necessario verificare la loro accuratezza, attraverso un processo di convalida, sia nella popolazione generale che in popolazioni specifiche, come i pazienti affetti da diabete di Tipo II. In questi ultimi la misurazione accurata di PA risulta cruciale per ritardare le complicanze

aterosclerotiche della patologia. Nel 2014, il dispositivo Omron M6 Comfort® BP era stato soltanto convalidato nella popolazione generale seguendo il protocollo dell'*European Society of Hypertension International* (ESH-IP), mentre il dispositivo BP QardioArm® non è mai stato convalidato in precedenza in nessuna popolazione.

Lo scopo di questo studio è di validare il dispositivo di misurazione QardioArm® BP nella popolazione generale e dell'oscillometro Omron M6 Comfort® per la misurazione della PA in pazienti con diabete di Tipo II, seguendo il protocollo ESH-IP 2010.

I soggetti che sono stati inclusi nello studio, in totale 33 per la convalida del dispositivo QardioArm® (popolazione generale di Yerevan in Armenia) e 33 per Omron M6 IT Comfort® (pazienti ambulatoriali o ricoverati presso diversi Ospedali affiliati all'Università libanese), hanno soddisfatto i principali criteri del ESH-IP: età  $\geq 25$  anni di cui almeno 10 uomini e 10 donne e 3 categorie di PA  $\leq 5$ ,  $\leq 10$  e  $\leq 15$  mmHg (10-12 partecipanti ciascuna). Inoltre, per il dispositivo Omron M6 IT Comfort® dovevano soddisfare come criterio di inclusione aggiuntivo la diagnosi di diabete di Tipo II.

La circonferenza del braccio di tutti i partecipanti era tra 22 e 42 cm e nessuno di loro aveva fibrillazione atriale o qualsiasi altra aritmia. Per la misurazione della PA, sono state incluse tre persone nel team di validazione: due osservatori e un supervisore adeguatamente addestrati. Ogni soggetto ha partecipato a un solo studio di validazione del dispositivo. In totale, in ognuno sono state eseguite 9 misurazioni di PA utilizzando 5 volte gli sfigmomanometri a mercurio e 4 volte i dispositivi da testare.

QardioArm® e Omron M6 Comfort® hanno soddisfatto i requisiti del protocollo ESH-IP, quindi sono stati validati con successo. Per QardioArm®, è stata ottenuta una differenza assoluta entro 5 mmHg per un totale di 69 confronti su 99 per la pressione arteriosa sistolica (SBP) e 82 su 99 per la pressione diastolica (DBP). Per quanto riguarda Omron M6 Comfort®, una differenza assoluta entro 5 mmHg è stata ottenuta per un totale di 83 su 99 per la SBP 77 su 99 per la DBP. Le differenze medie tra il dispositivo QardioArm® e le letture dello standard di confronto erano  $0.7 \pm 5.9$  mmHg per SBP e  $0.3 \pm 4.1$  mmHg per DBP, invece per Omron M6 Comfort® vs standard di confronto erano  $-1.4 \pm 4.7$  mmHg per SBP e  $-2.1 \pm 4.3$  mmHg per DBP.

Questo studio è il primo a fornire informazioni sulla precisione di entrambi i dispositivi QardioArm® Omron M6 IT Comfort®. Lo scopo di questo protocollo era di semplificare i precedenti (BHS4 e AAMI5) senza violarne la loro integrità. Il suo principale vantaggio riguarda infatti il numero di campioni richiesti, che è più piccolo ( $n=33$ ) rispetto agli altri ( $n=85$ ). Sono state tuttavia notate alcune limitazioni. Innanzitutto, ESH-IP non specifica il numero di studi necessari per approvare la precisione del dispositivo, anche se gli esperti hanno convenuto che un dispositivo dovrebbe essere convalidato separatamente almeno in due diversi centri. In secondo luogo i requisiti per i soggetti reclutati sono stati specifici, quindi una estrapolazione dei risultati per una popolazione diversa è rischioso e può influenzare negativamente la pratica clinica. In questo studio, infatti QardioArm® e Omron M6 Comfort® non sono stati valutati in obesi, anziani e donne gravide, pertanto, i risultati dello studio non valgono per popolazioni specifiche. Inoltre, nel presente studio, riguardante il diabete di Tipo II, i pazienti reclutati non sono stati valutati sulla base del parametro di microalbuminuria (MAU), dunque se la presenza di MAU possa influenzare la precisione della misurazione della PA rimane discutibile. Infine è stato presunto che nel diabete di Tipo II vengano coinvolte le arterie più rigide; tuttavia, questo non è stato approfondito, perché non era l'obiettivo principale dello studio. In realtà, la presenza di diversi protocolli per la validazione è problematico per diversi motivi: 1) I produttori non possono eseguire tutti e tre i protocolli; 2) Gli esperti riconoscono principalmente i loro protocolli nazionali; 3) Impossibilità di confrontare i vari studi e quindi risulta necessario ricorrere ad un protocollo internazionale unificato.

In conclusione, gli autori affermano che le letture QardioArm® e Omron M6 Comfort® differiscono dallo standard di mercurio di  $<5$ , 10 e 15 mmHg e quindi soddisfano i requisiti del protocollo ESH-IP. Di conseguenza, questi due dispositivi sono adatti all'uso nella popolazione generale e nei pazienti con diabete di Tipo II, rispettivamente.

**Parole chiave:** QardioArm®; Omron M6 Comfort®; pressione arteriosa.

**Conflitto d'interesse:** Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse in questo lavoro.

**Riferimento bibliografico:**

Chahine M. N. et al. Validation of BP devices QardioArm® in the general population and Omron M6 Comfort® in type II diabetic patients according to the European Society of Hypertension International Protocol (ESH-IP). *Dovepress journal* 2018;11 11-20.

---

---

## 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/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

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.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

---

**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/>, 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**

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

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.