



Newsletter numero 240 del 15.09.2018

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

- Effetti dell'aspirina sul rischio di eventi vascolari e cancro conformemente al peso corporeo e alla dose: analisi dei dati relativi a singoli pazienti, provenienti da trials randomizzati
- Il supplemento di Vitamina D nella gravidanza, nell'allattamento e nella crescita del bambino
- Efficacia e sicurezza del sitagliptin in pazienti anziani con diabete mellito di tipo 2: un focus sull'ipoglicemia
- Efficacia e sicurezza della terapia con alirocumab in pazienti con o senza precedente rivascolarizzazione coronarica: un'analisi aggregata di otto studi clinici di fase III del programma ODYSSEY
- Efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico dell'endocardite per via endovenosa vs via orale
- Efficacia e sicurezza di nab-paclitaxel valutati tramite NABUCCO: dati del mondo reale di uno studio multicentrico, prospettico e osservazionale su 697 pazienti con cancro metastatico della mammella
- Studio in aperto, multicentrico, della durata di 6 mesi sull'associazione a dose fissa di naprossene/esomeprazolo in pazienti adolescenti affetti da artrite idiopatica giovanile

Effetti dell'aspirina sul rischio di eventi vascolari e cancro conformemente al peso corporeo e alla dose: analisi dei dati relativi a singoli pazienti, provenienti da trials randomizzati

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

Un approccio monodose per l'utilizzo dell'aspirina in tutti i tipi di pazienti ha prodotto solo modesti benefici nella prevenzione a lungo termine di eventi vascolari, probabilmente a causa di un sotto-dosaggio nei pazienti con indice di massa corporea elevato rispetto a quelli con indice di massa corporea contenuto.

Lo scopo della ricerca è quello di osservare gli effetti che peso, altezza, indice di massa corporea e altre misure relative alle dimensioni corporee dei pazienti, possono provocare sull'efficacia di dosi basse o più elevate di aspirina, utilizzata nella prevenzione primaria di eventi vascolari. Considerato, inoltre, che l'aspirina influisce sul rischio di sviluppare cancro, forse in parte a causa della inibizione piastrinica indotta dal farmaco stesso, lo studio è stato finalizzato anche a valutare se l'effetto dell'aspirina sul rischio a lungo termine di cancro del colon-retto e, a breve termine, sul rischio di qualsiasi tipo di tumore, fosse influenzato dal peso e dall'altezza.

Attraverso i dati dei singoli pazienti, sono stati analizzati gli effetti modificatori di peso corporeo (fasce di 10 kg) e altezza (fasce di 10 cm) sull'azione terapeutica di basse dosi (≤ 100 mg) e alte dosi (300–325 mg or ≥ 500 mg) di aspirina, sulla base dei dati ottenuti dai trial randomizzati relativi ad aspirina e prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari. I risultati sono stati stratificati per età, sesso e fattori di rischio vascolare, e validati in trials relativi ad all'aspirina nella prevenzione secondaria dell'ictus. Inoltre, è stato valutato se l'eventuale dipendenza da peso o altezza potesse essere evidenziata per l'effetto dell'aspirina sul rischio a 20 anni di cancro del colon-retto o di qualsiasi cancro.

L'analisi di dieci trial relativi all'utilizzo dell'aspirina nella prevenzione primaria (per un totale di 117.279 partecipanti), ha mostrato una variazione del peso di circa quattro volte in ciascun trial, e che il peso medio dei trial era compreso fra 60,0 kg e 81,2 kg ($p < 0,0001$). Dall'analisi dei dati è stato osservato che la capacità di 75-100 mg di aspirina di ridurre gli eventi cardiovascolari diminuiva con l'aumento di peso (Pinterazione=0,0072), con benefici riscontrati in soggetti con un peso corporeo compreso fra i 50 e i 69 kg (hazard ratio [HR] 0,75 [95% CI 0,65–0,85]), ma non osservati nei pazienti di peso ≥ 70 kg (0,95 [0,86–1,04]; 1,09 [0,93–1,29] per morte a causa di eventi vascolari). Inoltre, i casi fatali di evento cardiovascolare sono aumentati al diminuire della dose di aspirina nei soggetti con peso ≥ 70 kg (odds ratio 1,33 [95% CI 1,08–1,64], $p = 0,0082$). Alte dosi di aspirina (≥ 325 mg) hanno interagito in modo opposto con il peso corporeo (differenza di Pinterazione=0,0013), riducendo gli eventi cardiovascolari solo nei pazienti con un peso elevato (Pinteraction=0,017). I risultati si sono dimostrati simili sia negli uomini che nelle donne, nonché in individui con diabete, nei trial relativi ad aspirina e prevenzione secondaria, e in relazione all'altezza (Pinteraction=0,0025) per gli eventi cardiovascolari). La riduzione del rischio a lungo termine di cancro colon-rettale, mediata da aspirina, si è rivelata peso dipendente (Pinteraction=0,038). La stratificazione per dimensione corporea ha anche rivelato che una dose eccessiva può essere dannosa: il rischio di morte improvvisa è aumentato nei pazienti aventi un basso peso corporeo rispetto alla dose di aspirina (Pinteraction=0,0018), e il rischio di morte per tutte le cause è diminuito nei pazienti con un peso minore di 50 kg che assumevano 75-100 mg di aspirina (HR 1,52 [95% CI 1,04–2,21], $p = 0,031$). Inoltre, nei partecipanti di età ≥ 70 anni, il rischio di cancro a 3 anni è aumentato con l'utilizzo di aspirina (1,3 [1,03–1,47], $p = 0,02$), in particolare in quelli con peso inferiore a 70 kg (1,31 [1,07–1,61], $p = 0,009$) e, di conseguenza, nelle donne (1,44 [1,11–1,87], $p = 0,0069$).

Basse dosi di aspirina (75-100mg) sono efficaci nel prevenire eventi vascolari nei pazienti con peso minore di 70 kg, e non hanno beneficio nell'80% degli uomini e nell'50% circa delle donne con un peso ≥ 70 kg. In contrasto, alte dosi di aspirina hanno dimostrato di essere efficaci solo nei pazienti con un peso ≥ 70 kg. Considerato che gli effetti esercitati dall'aspirina a livello di altri outcome, incluso il cancro, hanno mostrato di interagire con il peso corporeo, è

improbabile che un approccio monodose all'uso dell'aspirina possa essere considerato ottimale ma, al contrario è più ragionevole adottare strategie personalizzate.

Parole chiave: aspirina, monoterapia, peso corporeo, interazione, terapia personalizzata

Conflitto d'interesse: PMR, JMG e JFFG riportano di aver ricevuto contributi personali da Bayer, al di fuori di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici: Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018 Aug 4;392(10145):387-399. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4. Epub 2018 Jul 17.

Il supplemento di Vitamina D nella gravidanza, nell'allattamento e nella crescita del bambino

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

I bambini che risultano piccoli per l'età gestazionale o con ridotta crescita lineare postnatale continuano a destare grande preoccupazione per la salute pubblica nei paesi a reddito medio-basso. Studi osservazionali hanno mostrato numerosi fattori di rischio nella vita precoce per esiti antropometrici successivi, ma vi sono prove limitate del beneficio degli interventi di micronutrienti prenatali sulla crescita lineare dell'infanzia. La vitamina D può influenzare la crescita fetale e postnatale attraverso gli effetti sull'assorbimento del calcio, sull'espressione di ormone paratiroideo, sul metabolismo del fosfato e sulla regolazione dell'asse del fattore di crescita insulino-simile. Alcune metanalisi di studi osservazionali e studi clinici hanno suggerito che la vitamina D può avere un effetto benefico sulla crescita fetale, ma studi precedenti hanno riportato limitazioni metodologiche. In un piccolo studio in Bangladesh, la crescita lineare postnatale precoce era maggiore nei bambini nati da donne che avevano ricevuto la vitamina D rispetto alle altre. In Bangladesh, il 30% dei nuovi nati sono piccoli per l'età gestazionale. Inoltre, la carenza di vitamina D è comune nelle donne in età riproduttiva. È stato dunque condotto uno studio sulla vitamina D materna per la crescita infantile (MDIG) a Dhaka, Bangladesh, per valutare gli effetti dell'integrazione di vitamina.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti dose-dipendenti dell'integrazione prenatale di vitamina D, con e senza integrazione postpartum, sulla crescita embrionale e su altri parametri dei neonati, delle madri e dei bambini.

Lo studio MDIG è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato. È stato supervisionato da un comitato indipendente e da un comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza. Il protocollo è stato approvato dal comitato etico dell'ospedale per i bambini malati di Toronto e del centro internazionale per la ricerca sulla malattia diarroica, Bangladesh.

I partecipanti sono stati donne sane in gravidanza tra 17 e 24 settimane di gestazione. Sono state incluse dopo aver fornito il consenso informato tra marzo 2014 e settembre 2015 e sono state assegnate a random in ognuno di 5 gruppi per ricevere vitamina D o placebo. Un gruppo ha ricevuto placebo durante il periodo prenatale e per 26 settimane post-partum. Tre gruppi hanno ricevuto solo un'integrazione prenatale, a queste dosi: 4200 IU per settimana, 16800 IU per settimana, o 28000 IU per settimana. Il quinto gruppo ha ricevuto un'integrazione prenatale e 26 settimane di integrazione postpartum nella quantità di 28.000 UI a settimana. Le compresse di vitamina D3 e placebo per via orale sono state prodotte dal Toronto Institute for Pharmaceutical Technology (Toronto). Le compresse venivano somministrate sotto osservazione diretta del personale di prova. Sono stati forniti a tutti i partecipanti durante la fase di intervento: calcio (500 mg al giorno), ferro (66 mg al giorno) e acido folico (350 µg al giorno). L'integrazione è stata sospesa nei partecipanti con ipercalcemia confermata, morte fetale o infantile, o una nuova condizione o terapia che potesse alterare il metabolismo della vitamina D.

I partecipanti sono stati valutati settimanalmente dall'iscrizione fino a 26 settimane dopo il parto e i bambini sono stati valutati a 9 e 12 mesi di età. Le visite sono state condotte a casa o in clinica e hanno previsto l'utilizzo di questionari standardizzati, test *point-of-care*, misurazioni antropometriche e raccolta di campioni. Le visite di follow-up postnatali includevano la valutazione sia della salute del bambino sia delle pratiche di alimentazione, nonché un esame fisico di base. La pressione arteriosa materna è stata misurata all'arruolamento, a 24 e alle 30 settimane di gestazione, e settimanalmente dalle 36 settimane al parto.

Secondo procedure standardizzate adattate dai protocolli del INTERGROWTH-21st (Progetto internazionale per la crescita fetale e neonatale per il 21° secolo) sono stati misurati dal personale qualificato: lunghezza del tallone del bambino, circonferenza della testa, lunghezza del braccio superiore, circonferenza del braccio medio-superiore e lunghezza groppa e il peso corporeo. La lunghezza, il peso, il peso per la lunghezza, l'indice di massa del corpo, la circonferenza della testa e la circonferenza del braccio medio superiore sono stati espressi come punteggi z standardizzati per sesso ed età secondo standard INTERGROWTH- 21° per le dimensioni neonatali, standard di crescita postnatale per i neonati pre-termine a 64 settimane di età postmestruale o standard di crescita del bambino secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).

L'*outcome* primario è stato il punteggio z per la lunghezza per età a un anno. Gli *outcomes* secondari hanno incluso altre variabili: nascita prima del termine; ipertensione gestazionale; caratteristiche del parto; nati morti; sintomi materni e infantili; morti; anomalie congenite; disabilità neurologiche del bambino; rachitismo infantile.

La misura di sicurezza primaria è stata la concentrazione sierica totale materna di calcio all'arruolamento, a 30 settimane di gestazione, al parto, a 3 e 6 mesi post-parto. È stata definita come "possibile ipercalcemia" qualsiasi concentrazione sierica di calcio superiore a 2,60 mmol per litro; come ipercalcemia confermata la concentrazione sierica di calcio superiore a 2,60 mmol per litro.

Gli indicatori secondari di sicurezza includevano la concentrazione sierica di calcio nei neonati a 3 e 6 mesi di età e il rapporto urinario calcio/creatinina delle madri al parto. È stata definita come "possibile ipercalciuria" un rapporto superiore a 1.

Lo stato di vitamina D era basato sulla concentrazione di 25-idrossivitamina D23 sierica, con una deficienza definita come concentrazione inferiore a 30 nmol per litro.

Un totale di 1300 donne incinte sono state arruolate e assegnate casualmente a uno dei cinque gruppi. Complessivamente, il 64% delle donne aveva una carenza di vitamina D.

Il follow-up infantile all'età di 1 anno è stato completato per il 90% delle gravidanze e per il 94% dei bambini vivi a 1 anno. Complessivamente, il punteggio medio della lunghezza per età a 1 anno era $-1,00 \pm 1,04$ e la prevalenza dell'arresto della crescita era del 16%. La somministrazione prenatale o postpartum della vitamina D materna non ha riportato effetti significativi sulla lunghezza del bambino o su altri risultati antropometrici a 1 anno di età.

La vitamina D ha riportato effetti dose-dipendenti sulle concentrazioni di 25-idrossivitamina D materna, del cordone ombelicale e del bambino e sulle concentrazioni di iPTH materno al momento del parto. Il gruppo prenatale e postpartum 28.000 ha continuato ad avere concentrazioni di iPTH significativamente inferiori a 6 mesi dopo il parto rispetto agli altri gruppi.

Non ci sono stati episodi di ipercalcemia confermata durante la gravidanza, ma si è verificata dopo il parto in otto donne e in sei neonati.

A 6 mesi dopo il parto solo le madri nel gruppo prenatale e postpartum 28.000 hanno continuato ad avere concentrazioni di calcio più elevate rispetto a quelle del gruppo placebo. Il rapporto calcio/creatinina materno al momento del parto variava significativamente tra i gruppi, con il più basso rapporto mediano calcio/creatinina per il gruppo placebo. Il rischio di possibile ipercalciuria materna al parto aumentava con la dose; tuttavia, solo il gruppo prenatale e postpartum 28.000 differiva significativamente dal gruppo placebo. Ci sono stati due casi asintomatici di ipercalcemia materna confermata, una nel gruppo placebo e una nel gruppo prenatale e postpartum 28.000. Nessuna delle donne con ipercalcemia confermata o ipercalciuria confermata ha riportato eventi avversi gravi o calcoli del tratto urinario. Un bambino nel gruppo prenatale 4200 ha riportato ipercalciuria confermata. Non vi sono state differenze significative tra i gruppi nel rapporto calcio/creatinina a 6 mesi di età.

Non sono stati rilevati effetti benefici o dannosi significativi di alcuna dose di vitamina D su: ipertensione gestazionale, durata della gestazione, nascita prematura, piccole dimensioni per

età gestazionale, basso peso alla nascita, morbidità materna o infantile, sintomi materni riferiti dal bambino, nati morti.

I risultati hanno mostrato che in una popolazione con carenza di vitamina D prenatale molto diffusa, l'integrazione della vitamina D materna da metà della gravidanza fino alla nascita o a 6 mesi dopo il parto non ha migliorato la crescita fetale o infantile.

Parole chiave: vitamina D, studio MDIG

Conflitto di interessi: Gli autori non hanno riportato conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici:

Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, Papp E, Korsiak J, Shi J, Islam MM, Jahan I, Keya FK, Willan AR, Weksberg R, Mohsin M, Rahman QS, Shah PS, Murphy KE, Stimec J, Pell LG, Qamar H, Al Mahmud A. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *The New England Journal of Medicine* 379;6 2018.

Efficacia e sicurezza del sitagliptin in pazienti anziani con diabete mellito di tipo 2: un focus sull'ipoglicemia

A cura del Dott. Fausto Chiazza

L'invecchiamento della popolazione in Giappone è in rapido aumento e la maggior parte dei pazienti con diabete mellito (DM) nella pratica clinica sono anziani. I pazienti anziani con DM sono più inclini all'ipoglicemia.

Recentemente, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) sono diventati gli agenti ipoglicemizanti orali più comunemente utilizzati in Giappone.

Sebbene gli inibitori della DPP-4 siano noti per avere un minor rischio di ipoglicemia in monoterapia, sono stati riportati casi di grave ipoglicemia nella duplice terapia con sulfaniluree (SU). "Il comitato sull'uso corretto dei farmaci incretinici e sulfoniluree" raccomanda di ridurre il dosaggio di SU quando l'inibitore DPP-4 viene somministrato come terapia aggiuntiva.

Questo studio ha esaminato l'efficacia e la sicurezza del sitagliptin, il primo inibitore DPP-4 approvato per uso clinico, in pazienti anziani con diabete mellito di tipo 2, con particolare attenzione all'ipoglicemia.

Lo studio SMILE (*Impact of Sitagliptin on Diabetes Mellitus in Japanese elderly patients*) è stato progettato come uno studio multicentrico, prospettico, osservativo, a braccio singolo.

Questo studio è stato eseguito presso 1.502 siti clinici in Giappone. I pazienti ambulatoriali con DMT2 sono stati contattati per partecipare a questo studio tra dicembre 2012 e novembre 2014. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: 1) pazienti con DMT2; 2) pazienti di sesso maschile e femminile di età ≥ 65 anni e <90 anni; 3) pazienti con controllo inadeguato del glucosio plasmatico nonostante dieta ed esercizio fisico o con ulteriori agenti ipoglicemizanti; e 4) pazienti che hanno iniziato la terapia con sitagliptin per la prima volta. I criteri di esclusione sono stati: 1) pazienti con anamnesi di ipersensibilità a sitagliptin; 2) pazienti che avevano usato incretine negli ultimi tre mesi; 3) pazienti con una storia di chetosi grave, coma diabetico o precoma negli ultimi sei mesi; 4) pazienti con infezioni gravi, quelli che erano stati programmati per un intervento chirurgico o sottoposti a un intervento chirurgico, o quelli che hanno subito traumi gravi; 5) pazienti con DM di tipo 1; 6) pazienti in terapia con glinidi, che non erano coperti da assicurazione per l'uso con sitagliptin; e 7) pazienti che sono stati considerati soggetti non idonei dal medico curante.

Il sitagliptin (12,5-100 mg) è stato somministrato una volta al giorno a soggetti che rispondevano ai criteri di cui sopra, a seconda delle condizioni del paziente per 52 settimane. La dose di sitagliptin è stata determinata dal medico curante. Durante lo studio è stato autorizzato il cambiamento della dose o la somministrazione aggiuntiva di altri agenti ipoglicemizanti, in base alle condizioni dei pazienti.

L'osservazione è stata condotta per 52 settimane. Dati clinici e biomarcatori sono stati raccolti al basale (settimana 0) e alla settimana 52 dopo l'inizio della terapia con sitagliptin.

Un questionario sull'ipoglicemia è stato consegnato prima e dopo la terapia con sitagliptin. Il medico ha compilato il questionario per descrivere l'assenza o la presenza di sintomi ipoglicemici in ciascun partecipante durante l'ultimo mese prima del basale o della settimana 52 in base all'intervista medica e alle cartelle cliniche. In questo studio, l'ipoglicemia non richiedeva necessariamente la misurazione del livello di glucosio plasmatico e la gravità dell'ipoglicemia non è stata determinata.

Gli *endpoint* di questo studio sono stati i seguenti: 1) percentuale di pazienti con ipoglicemia basata su ipoglicemia riconosciuta dal medico; 2) rapporto tra percentuale di pazienti con ipoglicemia e caratteristiche dei pazienti, uso concomitante di farmaci antidiabetici, complicanze e controllo glicemico; 3) rapporto tra percentuale di pazienti con ipoglicemia e sintomi ipoglicemici; e 4) valutazione della conoscenza e dell'atteggiamento dei pazienti in merito all'ipoglicemia.

In totale, 6012 pazienti con DMT2 sono stati arruolati in 1.502 siti clinici durante il periodo di studio. Tra questi, 882 pazienti sono stati esclusi dall'analisi a causa di gravi violazioni dei criteri di inclusione / esclusione, registrazione duplicata, moduli di segnalazione di casi incompleti, ritiro o mancata visita dopo l'iscrizione. Infine, 5.130 pazienti sono stati inclusi nel set completo di analisi. Le caratteristiche dei pazienti erano le seguenti: 51,7% maschi e 48,3% femmine; età media: $73,8 \pm 6,1$ anni; indice di massa corporea (BMI) di $24,2 \pm 3,6$ kg / m²; e HbA1c di $7,5 \pm 1,2\%$. Le principali complicanze diabetiche sono state le seguenti: retinopatia diabetica (11,3%); nefropatia (15,2%); e neuropatia (12,6%). Le SU erano la classe di farmaci più comunemente prescritta (24,7%) al basale, seguite dalla metformina (14,9%). Anche nel sottogruppo più vecchio di età (85-89 anni di età), le SU sono state prescritte al 21,6% dei pazienti. I valori di HbA1c e glicco-albumina (GA) al basale erano $7,5 \pm 1,2\%$ e $20,3 \pm 5,0\%$, rispettivamente. Le variazioni di HbA1c e GA dal basale alla settimana 52 della somministrazione di sitagliptin sono state $-0,7 \pm 1,1\%$ e $-2,2 \pm 3,8\%$, rispettivamente (entrambi $p < 0,001$). Un miglioramento simile in HbA1c e GA è stato osservato in tutti i sottogruppi di età. Anche il peso corporeo, il BMI, la pressione arteriosa sistolica (SBP), la pressione arteriosa diastolica (DBP) e i biomarcatori della funzione epatica [alanina transaminasi (ALT) e gamma-glutamil transpeptidasi (γ GTP)] hanno mostrato una significativa riduzione dal basale alla settimana 52 (tutti $p < 0,001$).

La percentuale di pazienti con ipoglicemia tra quelli trattati con insulina, metformina, α -GI e SU era 18,1, 5,2, 3,5 e 3,1%, rispettivamente, ed era superiore a quella dei pazienti non trattati con farmaci anti-diabetici (tutti $p < 0,001$) al basale. Nessun cambiamento significativo nella percentuale di pazienti con ipoglicemia è stato osservato dal basale alla settimana 52 in qualsiasi sottogruppo di pazienti trattati con altri farmaci antidiabetici.

La terapia insulinica ha avuto il maggiore effetto sulla percentuale di pazienti con ipoglicemia al basale (odds ratio [OR] 11,59, $p < 0,001$), seguita da metformina (OR 1,55, $p = 0,036$); tuttavia, non è stato rilevato alcun effetto statisticamente significativo nel trattamento con SU, glinidi, α -GI e pioglitazone. Dopo un trattamento di 52 settimane con sitagliptin, la terapia di combinazione con insulina e sitagliptin ha avuto l'effetto maggiore (OR 17,75, $p < 0,001$). Anche la terapia di associazione con SU e sitagliptin ha avuto un effetto significativo (OR 2,22, $p < 0,001$), mentre la terapia di associazione con sitagliptin e glinidi, α -GI, metformina e pioglitazone non ha avuto effetti significativi sulla percentuale di pazienti con ipoglicemia.

In pazienti con sitagliptin in monoterapia, nessuna differenza significativa è stata rilevata nella percentuale di pazienti con ipoglicemia tra i sottogruppi in cui la dose di sitagliptin è stata aumentata (1,2%) o mantenuta (0,4%) durante lo studio ($p = 0,31$). Al contrario, nei pazienti trattati con sitagliptin e altri farmaci anti-diabetici concomitanti, la percentuale di pazienti con ipoglicemia era significativamente più alta nel sottogruppo in cui la dose di sitagliptin era aumentata (5,6%) rispetto al sottogruppo in cui la dose di sitagliptin era stata mantenuta (2,4%) ($p < 0,01$).

Il Sitagliptin, un inibitore della DPP-4, non ha aumentato la percentuale di pazienti con ipoglicemia tra i pazienti anziani con DMT2. Tuttavia, l'ipoglicemia si è verificata più frequentemente in terapia aggiuntiva a sulfaniluree o quando la dose di sitagliptin è stata aumentata nella terapia di associazione, indicando che il sitagliptin deve essere usato con cautela.

Parole chiave: Sitagliptin, sulfaniluree, ipoglicemia

Conflitto di interessi: MF ha ricevuto un compenso da Ono Pharmaceutical Co., Ltd. e Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Gli altri autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici:

Fukuda M, Doi K, Sugawara M, Mochizuki K. Efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a focus on hypoglycemia. *J Diabetes Investig.* 2018 Aug 23. doi: 10.1111/jdi.12915. [Epub ahead of print].

Efficacia e sicurezza della terapia con alirocumab in pazienti con o senza precedente rivascolarizzazione coronarica: un'analisi aggregata di otto studi clinici di fase III del programma ODYSSEY

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

I pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) che hanno subito una precedente rivascolarizzazione presentano un alto rischio di sviluppare ulteriori eventi cardiovascolari e richiedono, pertanto, una ulteriore terapia ipolipemizzante in aggiunta alla statina alla massima dose tollerata. Per tali pazienti, le attuali linee guida raccomandano l'aggiunta di un inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), come l'alirocumab e l'evolocumab. Nel corso del programma di sviluppo clinico ODYSSEY, alirocumab, un anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro la PCSK9, ha mostrato di ridurre significativamente i livelli di C-LDL in pazienti con rischio CV elevato e ipercolesterolemia [familiare eterozigote (HeFH), non familiare con ASCVD clinica o pazienti ad aumentato rischio di ASCVD a causa di uno o più fattori di rischio], rispetto ai controlli trattati con placebo o ezetimibe.

Al fine di confrontare l'efficacia e la sicurezza della terapia con alirocumab in pazienti affetti da ASCVD con e senza precedente rivascolarizzazione coronarica [PCI coronarico percutaneo o innesto di bypass coronarico (CABG)], è stata condotta un'analisi aggregata di studi clinici di fase III del programma ODYSSEY.

I dati sono stati ottenuti da 8 studi clinici randomizzati, condotti in doppio cieco, multicentrici, di fase 3, della durata di 24-104 settimane. Gli studi hanno arruolato pazienti con ASCVD accertata o altri fattori di rischio cardiovascolare; tre studi hanno reclutato specificamente pazienti con HeFH. In sei studi, i pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di alirocumab pari a 75 mg ogni 2 settimane (Q2W) con aumento della dose a 150 mg Q2W alla settimana 12 (75/150 mg Q2W) in base al raggiungimento di livelli predefiniti di C-LDL (≥ 70 mg / dL in FH I e II, COMBO I e II o ≥ 70 o ≥ 100 mg/dL in base al rischio cardiovascolare nelle OPZIONI I e II). In due studi clinici (LONG TERM e HIGH FH) alirocumab è stato somministrato alla dose di 150 mg Q2W per l'intera durata dello studio. In questa analisi, l'endpoint primario di efficacia è stato la variazione percentuale di C-LDL dal basale alla settimana 24. Gli endpoint secondari di efficacia hanno, invece, incluso la variazione dal basale alla settimana 24 dei livelli di C-non-HDL, apolipoproteina (apo) B e lipoproteina A [Lp(a)]. Sono state raccolte le informazioni relative a tutti gli eventi avversi comparsi tra la prima somministrazione del farmaco fino a 70 giorni dopo l'ultima somministrazione; è stato effettuato un confronto tra tutti gli eventi avversi comparsi in pazienti con e senza precedente rivascolarizzazione coronarica.

Dei 4.629 pazienti randomizzati negli 8 studi, il 73,1% (n=3.382) era affetto da ASCVD e il 47,3% (n=2.191) era stato sottoposto a precedente rivascolarizzazione. Le caratteristiche basali erano generalmente comparabili tra alirocumab ed i gruppi di controllo; rispetto al gruppo complessivo di pazienti senza precedente rivascolarizzazione, i pazienti con precedente rivascolarizzazione avevano una probabilità significativamente maggiore di essere giovani, maschi, avere una storia pregressa di infarto miocardico, angina instabile o insufficienza cardiaca congestizia e utilizzo di statine ad alta intensità. Inoltre, i pazienti con precedente rivascolarizzazione avevano valori medi più elevati di PCSK9 totale e libera (313,1 vs 283,1

ng/mL) e Lp (a) mediano (30,1 vs 20,7 mg/dL) così come valori inferiori di C-LDL (114,6 vs 121,0 mg/dL) e di C-non-HDL (144,1 vs 150,9 mg/dL) ($p < 0,0001$). In entrambi i pazienti, i valori di C-LDL sono risultati ridursi significativamente dal basale alla settimana 24 con alirocumab rispetto al controllo (placebo o ezetimibe; $p < 0,0001$). Indipendentemente dallo stato di rivascularizzazione, i pazienti trattati con alirocumab hanno raggiunto livelli di C-LDL pari a 45,6-64,8 mg/dL. Inoltre, alla settimana 24, una più alta percentuale di pazienti trattati con alirocumab ha raggiunto valori di C-LDL < 70 mg/dL (64-85,5%) rispetto a placebo (4,3-8,2%) o ezetimibe (48,4-53,9%), indipendentemente dallo stato di precedente rivascularizzazione. Rispetto ai controlli, alirocumab ha ridotto significativamente i livelli di C-non-HDL, apoB ($p < 0,0001$ per entrambi) e Lp (a) ($p < 0,01$) dal basale alla settimana 24 in pazienti con o senza precedente rivascularizzazione. Alirocumab è stato generalmente ben tollerato rispetto ai controlli, indipendentemente dallo stato di rivascularizzazione. La frequenza complessiva degli eventi avversi nei pazienti con e senza precedente rivascularizzazione è risultata, rispettivamente, pari all'82% e 75%. Con alirocumab è stata osservata una più alta frequenza di reazioni al sito di iniezione (lievi e transitorie).

In questa analisi aggregata di 3.382 pazienti ad alto rischio CV affetti da ASCVD e ipercolesterolemia, nonostante la terapia a base di statine alla massima dose tollerata, alirocumab ha ridotto significativamente i valori di C-LDL e di altre lipoproteine aterogene, risultando ben tollerato, indipendentemente dallo stato precedente di rivascularizzazione. Alla settimana 24, una percentuale maggiore di pazienti trattati con alirocumab (64-85,5%) ha raggiunto il target raccomandato dalle ESC / EAS di C-LDL per i pazienti ad alto rischio di ASCVD (< 70 mg/dL), rispetto ai controlli (4,3-53,9%). Sono state, inoltre, osservate importanti differenze tra i pazienti con e senza precedente rivascularizzazione; in particolare, i livelli basali di C-LDL e C-non-HDL erano più bassi fra i pazienti con precedente rivascularizzazione, mentre erano superiori i livelli di PCSK9. Tali differenze potrebbero dipendere da un aumento dell'uso delle statine ad alta intensità nel gruppo con precedente rivascularizzazione. Alirocumab è risultato, infine, generalmente ben tollerato, con un profilo di sicurezza simile in pazienti con e senza precedente rivascularizzazione. Infine, come già osservato in una precedente analisi aggregata di studi clinici sulla sicurezza di alirocumab, le reazioni al sito di iniezione sono state più frequenti con alirocumab rispetto ai controlli, indipendentemente dallo stato di rivascularizzazione.

I risultati di efficacia e sicurezza della presente analisi in pazienti con precedente PCI/CABG sono coerenti con i risultati dei singoli studi clinici di fase III del programma ODYSSEY, inclusi quelli che hanno arruolato pazienti con HeFH e diabete mellito, secondo i quali alirocumab può rappresentare una valida opzione terapeutica in pazienti ad alto rischio affetti da ASCVD che richiedono un ulteriore abbassamento dei valori di C-LDL.

In conclusione, seppure il presente studio si caratterizzi per una serie di limiti, i suoi risultati sono coerenti con quelli di altre analisi di sottogruppi di pazienti ad alto rischio CV; alirocumab, infatti, ha mostrato di ridurre significativamente i valori di C-LDL e altre lipoproteine aterogene, risultando generalmente ben tollerato in pazienti con ASCVD. L'aumento dei livelli di Lp (a) in pazienti con precedente rivascularizzazione osservati nella presente analisi può riflettere il rischio aterotrombotico residuo in questa popolazione e potenzialmente identifica un target terapeutico aggiuntivo.

Riferimento bibliografico: Kereiakes DJ, Lepor NE, Gerber R, Veronica Lee L, Ellassal J, Thompson D, Michael Gibson C. Efficacy and safety of alirocumab in patients with or without prior coronary revascularization: Pooled analysis of eight ODYSSEY phase 3 trials. *Atherosclerosis*. 2018 Jul 10.

Parole chiave: alirocumab, malattia cardiovascolare aterosclerotica, precedente rivascularizzazione coronarica, analisi aggregata, studi clinici, programma ODYSSEY

Conflitti di interesse: alcuni degli autori riportano conflitti di interesse. Lo studio è stato finanziato da Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico dell'endocardite per via endovenosa vs via orale*A cura del Prof. Domenico Motola*

I pazienti con endocardite infettiva a carico del lato sinistro del cuore sono generalmente trattati con antibiotici somministrati per via endovenosa per un massimo di 6 settimane, secondo le linee guida della *European Society of Cardiology* e della *American Heart Association*. Durante la fase iniziale dopo il ricovero sono spesso necessarie terapia intensiva e stretto monitoraggio. La mortalità intraospedaliera è compresa tra il 15% e oltre il 45%, a seconda dell'agente patogeno e delle possibili complicanze, e metà dei pazienti deve sottoporsi a a chirurgia delle valvole cardiache. Per gran parte dei pazienti, la ragione principale per rimanere in ospedale dopo la fase iniziale è quella di completare il trattamento antibiotico per via endovenosa. Pertanto, se il trattamento antibiotico orale fosse sicuro ed efficace, parte del periodo di trattamento per i pazienti in condizioni stabili potrebbe avvenire fuori dagli ospedali, senza la necessità di un catetere endovenoso. La terapia antibiotica orale potrebbe pertanto essere un'alternativa appropriata. Tuttavia, le evidenze cliniche circa efficacia e sicurezza e del trattamento orale dell'endocardite sono limitate.

Al fine di valutare se in pazienti affetti da endocardite sul lato sinistro del cuore in condizioni clinicamente stabili, il passaggio da un trattamento antibiotico per via endovenosa alla somministrazione orale possa comportare pari efficacia e sicurezza rispetto alla continuazione del trattamento antibiotico endovenoso, è stato condotto lo studio POET.

Lo studio clinico POET (*Partial Oral Treatment of Endocarditis*), nazionale, multicentrico, randomizzato, non controllato e di non-inferiorità (Δ 10%), eseguito presso centri cardiaci in Danimarca, ha arruolato pazienti adulti, di età pari o superiore a 18 anni, in condizioni stabili che stavano ricevendo un trattamento antibiotico endovenoso per endocardite sul lato sinistro del cuore e che avevano emocolture positive per streptococco, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* o stafilococchi coagulasi-negativi. Sono stati arruolati solo pazienti in condizioni stabili (ovvero pazienti che aveva avuto soddisfacenti risposte cliniche al trattamento iniziale, incluso un trattamento antibiotico somministrato per via endovenosa per almeno 10 giorni e, tra i pazienti sottoposti a chirurgia valvolare, per almeno 7 giorni dopo l'intervento chirurgico). Al momento della randomizzazione, dovevano rimanere almeno 10 giorni di trattamento antibiotico programmato. I pazienti assegnati per ricevere il trattamento endovenoso sono rimasti in ospedale fino al completamento della terapia antibiotica. Se fattibile, i pazienti assegnati per ricevere la cura orale sono stati trattati al di fuori dell'ospedale e sono stati visitati due o tre volte alla settimana. Entro 1 o 3 giorni prima del completamento del trattamento antibiotico assegnato, è stata eseguita l'ecocardiografia trans-esofagea per confermare che il paziente avesse avuto una risposta sufficiente al trattamento. Tutti i pazienti sono stati dimessi dall'ospedale il giorno in cui è stato terminato il trattamento antibiotico (determinato prima della randomizzazione); tutti i pazienti sono stati visitati in ambulatorio dopo 1 settimana e a 1, 3 e 6 mesi dopo il completamento del trattamento antibiotico. È stato somministrato un trattamento antibiotico per via endovenosa secondo le linee guida europee della Società di Cardiologia, modificata secondo la Società Danese di Cardiologia. I regimi orali sono stati determinati in base a valutazioni farmacocinetiche e in base alle concentrazioni inibitorie minime (MIC) attese per ogni specie batterica secondo l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) ed è stato eseguito un test di sensibilità in conformità con le linee guida EUCAST. In tutti i casi, i regimi orali consistevano in due antibiotici appartenenti a diverse classi di farmaci con diversi meccanismi di azione e diversi processi di metabolizzazione. Per garantire che i pazienti ricevessero dosi sufficienti di antibiotici, sono stati prelevati campioni di sangue per la misurazione dei livelli plasmatici il giorno 1 dopo la somministrazione di una singola dose (30 minuti e 1, 2, 4 e 6 ore dopo la somministrazione) e al giorno 5, dopo la somministrazione di dosi multiple. I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per continuare l'antibiotico somministrato per via endovenosa o alla continuazione con un antibiotico somministrato per via orale.

L'endpoint primario di questo studio era rappresentato da un end-point combinato di mortalità per tutte le cause, cardiocirurgia non programmata, eventi embolici clinicamente evidenti o recidiva di batteriemia con il patogeno primario (rilevato in emocolture ottenute durante il

follow-up o per motivi clinici) dalla randomizzazione fino a 6 mesi dopo il completamento della terapia antibiotica. Un comitato esterno, i cui membri non erano a conoscenza dell'allocazione dei pazienti ai bracci di trattamento, ha giudicato i risultati clinici prespecificati. Il comitato era composto da cardiologi esperti e specialisti in malattie infettive.

Dal luglio 2011 al 30 agosto 2017, sono stati arruolati 400 pazienti con endocardite del lato sinistro del cuore, di cui 199 assegnati al trattamento endovenoso continuato e 201 al passaggio al trattamento orale. I due gruppi erano ben bilanciati per quanto riguardava le caratteristiche di base. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (77%) e l'età media era di 67 anni. Il patogeno più frequentemente identificato è stato lo streptococco, seguito da *S. aureus*, *E. faecalis* e stafilococchi coagulasi-negativi. Dopo la randomizzazione, i pazienti sono stati trattati in base al regime assegnato per una media di 19 giorni nel gruppo trattato per via endovenosa e 17 giorni nel gruppo trattato per via orale. Dopo la randomizzazione, la durata media del soggiorno in ospedale è stato di 19 giorni per i pazienti trattati per via endovenosa vs 3 giorni nel gruppo trattato per via orale ($P < 0,001$). Tutti i pazienti arruolati sono stati seguiti per 6 mesi dopo che il trattamento antibiotico è stato completato o fino al decesso. Nessun paziente è stato perso al follow-up. L'esito composito primario si è verificato in un totale di 42 pazienti (10,5%), di cui 24 pazienti (12,1%) nel gruppo trattato per via endovenosa e 18 (9,0%) nel gruppo trattato per via orale (odds ratio, 0,72; CI 95% 0,37 - 1,36). La differenza tra i gruppi è stata del 3,1% (IC 95%, da -3,4 a 9,6, $P = 0,40$) a favore del trattamento orale con non-inferiorità dimostrata. L'incidenza di episodi embolici, chirurgia cardiaca non programmata e recidiva di batteriemia con l'agente patogeno primario sono risultate simili tra i due gruppi. Si sono verificati meno decessi nel gruppo trattato per via orale rispetto a quello per via endovenosa. Sono stati segnalati effetti indesiderati da antibiotici in 22 pazienti (6%) dopo la randomizzazione, di cui 12 pazienti (6%) nel gruppo trattato per via endovenosa e in 10 (5%) nel gruppo trattato per via orale ($P = 0,66$). Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati allergia (50%), effetti avversi a carico del midollo osseo (27%) ed effetti gastrointestinali (14%), senza differenze significative tra i gruppi.

Nei pazienti con endocardite a carico del lato sinistro del cuore causato da streptococco, *E. faecalis*, *S. aureus*, o stafilococchi coagulasi-negativi, in condizioni clinicamente stabili con risposta adeguata al trattamento iniziale, un cambiamento dal trattamento antibiotico per via endovenosa o orale non è risultato non-inferiore alla continuazione per via endovenosa. I risultati sono stati costanti nei sottogruppi prespecificati. Il rationale di questo studio ha preso spunto dalla considerazione che nei pazienti con normale funzione gastrointestinale, l'assunzione di antibiotici somministrati per via orale può consentire concentrazioni plasmatiche sufficienti per ottenere un effetto battericida. Le degenze ospedaliere più lunghe possono essere conseguenze fisiche e psicologiche mentre i soggiorni abbreviati sono stati associati a migliori risultati negli studi di altre patologie, oltre a una riduzione dei costi. La terapia antibiotica orale può anche minimizzare i rischi derivanti dal trattamento parenterale ambulatoriale, compresi problemi logistici, di monitoraggio e dei rischi di complicanze associate con il trattamento endovenoso (ad es. sanguinamento locale e sistemico, infezioni e trombosi venosa). Il presente studio ha diverse limitazioni. Sono stati arruolati solo pazienti con endocardite a carico del lato sinistro del cuore, con endocardite causata da alcune specie batteriche quindi i risultati potrebbero non essere applicabili al restante 25-30% di pazienti con endocardite sostenuta di altri agenti patogeni o ai pazienti con endocardite colturale negativa.

In conclusione, in pazienti che hanno avuto endocardite sul lato sinistro del cuore causato da streptococco, *E. faecalis*, *S. aureus* o stafilococchi e che erano in condizioni cliniche stabili, il passaggio dalla somministrazione endovenosa al trattamento antibiotico somministrato per via orale ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla continuazione del trattamento per via endovenosa.

Parole chiave: Endocardite, antibiotici, via endovenosa, via orale

Conflitti d'interesse: Gli autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico: Kasper Iversen, Nikolaj Ihlemann, Sabine U. Gill, Trine Madsen, Hanne Elming, Kaare T. Jensen, Niels E. Bruun, Dan E. Høfsten, Kurt Fursted, Jens J. Christensen, Martin Schultz, Christine F. Klein, Emil L. Fosbøll, Flemming Rosenvinge, Henrik C. Schønheyder, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Jannik Helweg-Larsen, Niels Tønder, Claus Moser, Henning Bundgaard. Partial

Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. N Engl J Med 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1808312.

Efficacia e sicurezza di nab-paclitaxel valutati tramite NABUCCO: dati del mondo reale di uno studio multicentrico, prospettico e osservazionale su 697 pazienti con cancro metastatico della mammella

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Nab-paclitaxel è un tassano e consiste in nanoparticelle di paclitaxel legate da albumina in cui il paclitaxel è presente in stato amorfo. È nota la proprietà dell'albumina di mediare la transitosi

endoteliale dei costituenti del plasma, e gli studi in vitro hanno dimostrato che la presenza di albumina favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le cellule endoteliali e si ipotizza che questo comporti un accumulo di paclitaxel nel tumore. *Nab*-paclitaxel è stato recentemente approvato per il trattamento delle pazienti con tumore metastatico della mammella dopo il fallimento di una terapia di prima linea e quando non è indicato un regime chemioterapico che prevede l'utilizzo di antracicline. Gli studi clinici randomizzati hanno mostrato buona efficacia e sicurezza, ma studi clinici nel mondo reale sono ancora limitati. In particolare, sono scarsi gli studi sulla qualità di vita.

Obiettivo dello studio osservazionale NABUCCO è stato quello di valutare efficacia e sicurezza nel mondo reale di *nab*-paclitaxel in 697 pazienti con tumore metastatico della mammella trattati nella routine clinica.

Questo studio prospettico, osservazionale e multicentrico ha raccolto dati da 697 pazienti con tumore metastatico della mammella trattate secondo la routine in 128 centri clinici tedeschi. Le pazienti avevano almeno 18 anni e sono state trattate con *nab*-paclitaxel quando previsto dalle linee guida o secondo il parere del clinico. Infatti, sono stati osservati anche trattamenti con *nab*-paclitaxel in prima linea o in linee successive alla seconda.

End-point primario è stato il tempo trascorso fino al momento della progressione del tumore o alla morte causata dalla progressione del tumore (time to progression, TTP). End-point secondario sono stati la sopravvivenza complessiva (overall survival, OS) e la frequenza di un qualsiasi tipo di risposta (overall response rate, ORR). È stata anche valutata la qualità di vita attraverso un certo numero di questionari (FACT-G, FACT-B, FACT-taxane e Robert-Koch-Institute, Germany) sul dolore effettuati prima dell'inizio del trattamento e dopo 3 e 6 mesi. Il trattamento è stato continuato fino al momento in cui è stata osservata progressione della malattia, tossicità non accettabile o rifiuto della paziente. Oltre alle valutazioni cliniche di routine, ad ogni visita è stato anche effettuato l'esame neurologico. Gli schemi di trattamento con *nab*-paclitaxel sono stati classificati in 3 tipi: 1) 3 volte alla settimana con una dose settimanale di farmaco compresa tra i 220 e i 260 mg/m² (circa 28% delle pazienti), 2) 1 volta alla settimana con una dose di farmaco ≤ 150 mg/m² (circa 70% delle pazienti) e 3) altri tipi di trattamento. Sono stati registrati tutti gli eventi avversi osservati durante il trattamento e dopo il termine del trattamento, prescindendo dalla valutazione clinica di un collegamento tra l'evento e il trattamento.

Le pazienti sono state arruolate tra l'aprile del 2012 e l'aprile del 2015. Ciascuna paziente è stata seguita per i 6 mesi di trattamento più 1 mese di follow-up per la valutazione della tossicità. Circa la metà delle pazienti è stata seguita per un periodo di follow-up più lungo.

L'età media delle pazienti era di 62,3 anni e 291 pazienti avevano più di 65 anni. La maggior parte delle pazienti (70.2%) avevano almeno una comorbidità e praticamente tutte le pazienti (96.3%) avevano metastasi. La mediana del tempo trascorso tra la diagnosi di tumore alla mammella e l'inizio del trattamento era di 65,2 mesi. La mediana del tempo trascorso dalla comparsa di metastasi e l'inizio del trattamento con *nab*-paclitaxel è stato di 17,4 mesi. Relativamente allo stato recettoriale, il 58,4% delle pazienti aveva un tumore HR⁺HER2⁻, il 9,9% aveva un tumore HR⁺HER2⁺, il 3,9% aveva un tumore HR⁻HER2⁺, e il 13,8% aveva un tumore triplo negativo. Lo stato recettoriale non era noto nel 14,1% delle pazienti. Il 50% delle pazienti HER2⁺ aveva effettuato un trattamento con trastuzumab (anticorpo anti-HER2).

Dopo un follow-up medio di 17,7 mesi, il TTP mediano è risultato di 5,9 mesi. Il TTP mediano è risultato leggermente più corto nelle pazienti precedentemente trattate con altri tassani. Si è anche osservata una tendenza ad un rischio di progressione diminuito per le pazienti con età superiore ai 65 anni (HR rispetto alle pazienti con meno di 65 anni = 0,82 [95% CI 0,68-1]). Al contrario, si è osservato un rischio aumentato di progressione delle pazienti con tumore triplo negativo rispetto a quelle con tumore HR⁺HER2⁻ (HR 1,51 [95% CI 1,15-1,98]). Si è anche osservato un più alto rischio di progressione per le pazienti a cui erano stati somministrati 3 o più trattamenti antitumorali prima del trattamento con *nab*-paclitaxel o con metastasi distanti. Invece, i due protocolli di trattamento più frequenti hanno dimostrato una risposta e sopravvivenza simile.

La OS mediana è stata di 15,6 mesi. Nessuna differenza è stata osservata tra le donne più e meno anziane. Una sopravvivenza inferiore si è vista nelle pazienti che avevano fatto un trattamento precedente che includeva tassani (13,7 vs. 18,3 mesi). C'è però da considerare che le pazienti trattate in precedenza con tassani risultano aver subito più trattamenti. Si è anche osservato una marcata diminuzione della OS delle pazienti con tumore triplo negativo rispetto a quelle con tumore HR⁺HER2⁻ (10,1 vs. 15,7 mesi).

La ORR per le pazienti è stata del 37,2% (3,9% risposta completa, CR; 33,3% risposta parziale, PR). Il 31,1% ha mostrato una malattia stabilizzata. La ORR è risultata differente tra le donne più anziane e quelle più giovani (31,6% vs. 41,1%). Le pazienti che hanno ricevuto *nab*-paclitaxel 1 volta alla settimana hanno mostrato una ORR più alta delle altre (39,1% vs. 33,0%).

La durata media del trattamento è stata di 18,3 mesi. Durante questo periodo la maggioranza dei pazienti ha avuto almeno 1 evento avverso (583 pazienti, 83,6%). Gli eventi avversi più comuni sono stati neuropatie periferiche sensoriali (40%), fatica (21%), leucopenia (18%), nausea (15%), neuropatie periferiche motorie (13%), alopecia (12%) e diarrea (11%). Neutropenia febbrile è stata riscontrata nello 0,9% delle donne, infezione polmonare nel 1,7% e sepsi nello 0,7%.

Duecentotrentanove pazienti (34%) hanno sviluppato una tossicità di grado 3-4. Di questi effetti avversi, il 72% è ragionevolmente ascrivibile al *nab*-paclitaxel. Tra queste tossicità gravi sono risultate più frequenti leucopenia (7%), neuropatia periferica sensoriale (4%), neutropenia (4%), anemia (2%), nausea (1%), fatica (1%) e neuropatia periferica motoria (1%). Neutropenia febbrile di grado 3-4 è stata riscontrata nello 0,9% delle donne, infezione polmonare nel 0,3%, sepsi nello 0,1% e parestesia nello 0,1%. Gli eventi neurotossici sono stati, in totale, il 5,2%. Leucopenia e neutropenia di grado 3 e 4 sono state molto più frequenti nelle pazienti trattate con il protocollo che prevedeva la somministrazione del farmaco una volta alla settimana (9,8% vs. 1,5% and 5,1% vs. 0,5%, rispettivamente).

La percentuale di pazienti che non ha modificato la dose (o le modalità di trattamento) è stata simile nelle pazienti anziane e in quelle giovani (32% e 37%), indicando che il trattamento è stato ben tollerato da entrambi i gruppi. D'altra parte, modifiche di trattamento sono state più frequenti nelle pazienti che hanno seguito il protocollo 1 (somministrazione del farmaco 1 volta alla settimana). Infatti, questo è accaduto nel 24% (trattamento 1 volta la settimana) e nel 6% delle pazienti trattate (trattamento 3 volte alla settimana).

Gli eventi avversi che hanno portato alla morte le pazienti durante il trattamento o nei 30 giorni successivi hanno interessato 51 pazienti e sono stati: disfunzione di grado 5 di un organo, insufficienza epatica, o deterioramento dello stato generale di salute compresa l'insufficienza funzionale multiorgano.

Secondo i questionari compilati dalle pazienti, il trattamento con *nab*-paclitaxel non ha avuto un impatto sulla qualità della vita (FACT-G e FACT-B). D'altra parte, il punteggio del questionario FACT-taxane è diminuito durante il trattamento da un punteggio di 52,3 (baseline) ad un punteggio di 40,0 dopo 6 mesi di trattamento. In particolare, le pazienti hanno riportato aumento/comparsa di dolori alle dita delle mani e dei piedi. Al contrario, i dolori ossei e alla schiena, già presenti all'inizio del trattamento, non sono peggiorati.

Questo studio conferma nel mondo reale l'efficacia del *nab*-paclitaxel dimostrata dallo studio clinico di fase 3 e la sua sicurezza in pazienti con tumore della mammella metastatico.

Conflitti di interesse: Il primo autore del manoscritto ha ricevuto denaro per conferenze e viaggi da Celgene GmbH. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

Parole chiave: studio clinico prospettico, multicentrico e osservazionale NABUCCO, tumore metastatico della mammella, nab-paclitaxel

Riferimenti bibliografici

Marschner et al. Final Effectiveness and Safety Results of NABUCCO: Real-World Data From a Noninterventional, Prospective, Multicenter Study in 697 Patients With Metastatic Breast Cancer Treated With nab-Paclitaxel. Clin Breast Cancer. Pubblicato on line il 9 agosto 2018. Doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.010.

Studio in aperto, multicentrico, della durata di 6 mesi sull'associazione a dose fissa di naprossene/esomeprazolo in pazienti adolescenti affetti da artrite idiopatica giovanile

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una malattia infiammatoria ad eziologia ancora non definita che dura per più di 6 settimane e insorge verso il 16esimo anno di età. Secondo quanto riportato dalle linee guida dell'American College of Rheumatology (ACR) l'AIG rappresenta la patologia reumatica cronica più comune nei bambini. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano la terapia di prima linea, soprattutto per quel che concerne il trattamento iniziale della patologia. In particolare, il naprossene è il FANS più utilizzato anche se l'utilizzo, come noto, può associarsi all'insorgenza di gravi reazioni avverse soprattutto a livello gastrointestinale. Per il trattamento dell'AIG la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'uso di naprossene in soggetti di età ≥ 2 anni alla dose non superiore di 15 mg/kg/die. In diversi paesi, l'esomeprazolo a rilascio ritardato è approvato in pazienti pediatrici fino a 17 anni di età per il trattamento a breve termine (8 settimane) della malattia da reflusso gastroesofageo, peraltro con evidenze di efficacia e discreta tollerabilità. Una forma a rilascio immediato di esomeprazolo è stata sviluppata per consentire il rilascio sequenziale gastrico dell'inibitore di pompa prima di quello del naprossene ottenendo, dunque, il massimo effetto gastroprotettivo. L'associazione a dose fissa di esomeprazolo a rilascio immediato e naprossene è stata approvata per il trattamento dell'artrite reumatoide, osteoartrite e spondilite anchilosante nell'adulto e negli adolescenti con AIG al fine di ridurre l'incidenza di ulcere gastriche da FANS.

In tale contesto, è stato condotto uno studio clinico, in aperto, multicentrico americano, di fase IV, sull'efficacia e sicurezza di tre diversi dosaggi di naprossene (250 mg, 375 mg o 500 mg) in combinazione con 20 mg di esomeprazolo a rilascio immediato per il trattamento dell'AIG.

La combinazione (NAP/ESO) è stata somministrata due volte al giorno (BID) 30 minuti prima della colazione e prima della cena per un periodo di 6 mesi. Sono stati arruolati pazienti di entrambi i sessi, con età compresa tra 12 e 16 anni con diagnosi di AIG in base ai criteri della Lega delle Associazioni di Reumatologia. Da protocollo, era stato pianificato l'arruolamento di 45 soggetti valutabili, circa 20 da ogni centro partecipante, ovvero, pazienti che avevano assunto almeno una dose del trattamento in studio. Il periodo di screening è durato 30 giorni, il trattamento farmacologico (NAP/ESO) 6 mesi e il follow-up, per la valutazione globale della tollerabilità, 2 settimane. L'eleggibilità è stata valutata alla visita n.1 dopo la firma del consenso informato. Alla visita n. 1 è stata valutata l'anamnesi farmacologica e la storia medica, è stato condotto un esame obiettivo completo di pressione sanguigna, pulsazioni, temperatura, altezza, peso, elettrocardiogramma (ECG) e visita oculistica. È stato, inoltre, eseguito un esame del sangue e delle urine. La somministrazione della terapia farmacologica in studio avveniva solo al completamento della visita n. 1 e n.2 e se l'eleggibilità fosse confermata. Una volta iniziata la terapia, i pazienti erano sottoposti a visita di controllo alla fine del I mese e poi al III e al VI (con una tolleranza di ± 7 giorni); il protocollo, inoltre, prevedeva un contatto telefonico al II, IV e V mese (con una tolleranza di ± 7 giorni). Alla fine del periodo di trattamento, la tollerabilità è stata verificata telefonicamente dopo 2 settimane

di follow-up. La valutazione della tollerabilità (eventi avversi (EA), gravi eventi avversi, farmaci concomitanti, esame fisico con parametri vitali, peso e esami biochimici) è stata effettuata ad ogni visita di controllo. La visita oculistica è stata condotta in accordo alle linee guida dell'Accademia Americana di Pediatria. Gli EA e gli EA gravi oltre che i farmaci concomitanti sono stati verificati anche telefonicamente. La valutazione dell'efficacia è stata fatta sia al basale che al I, III e VI mese. Sono stati anche raccolti campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica sia di naprossene che di esomeprazolo. La dose di NAP/ESO è stata determinata per ogni paziente in base al peso al basale e una volta definita è stata poi mantenuta costante per tutta la durata dello studio. L'aderenza al trattamento è stata monitorata ad ogni visita di controllo dal numero di compresse presenti nel barattolo. Erano definiti non-aderenti i soggetti che o assumevano meno dell'80% o più del 120% delle compresse. I principali criteri di inclusione sono stati: età compresa tra 12-16 anni; diagnosi di AIG, inclusi i diversi sottotipi (oligoartrite, poliartrite, artrite psoriasica, artrite associata ad entesite, artrite indifferenziata, artrite sistemica); soggetti per i quali l'uso di uno dei due principi attivi (NAP o ESO) non era ad hoc; infine, sono stati arruolati soggetti con un peso corporeo > 31 kg con BMI tra il 5° e il 95° percentile per età. I principali criteri di esclusione sono stati: esposizione ad uno dei due principi attivi 12 settimane o 5 emivite precedenti alla visita n.2; Diagnosi di AIG sistemica con presenza di febbre, rash reumatoide, sierosite, linfadenopatia, sindrome da riattivazione macrofagica nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio; assunzione di naprossene alla dose > 20 mg/kg/die o > 1000 mg totali al giorno nelle 4 settimane precedenti l'inizio dello studio; presenza concomitante di condizioni patologiche che potenzialmente avrebbero potuto influenzare i risultati dello studio o mettere in pericolo il paziente e ipertensione non controllata. Relativamente l'utilizzo di farmaci diversi da quelli oggetto dello studio sono stati inclusi soggetti trattati con anti tumor necrosis factors a regime stabile da almeno un mese prima dell'arruolamento; paracetamolo e glucocorticoidi (per via intra-articolare) al bisogno; corticosteroidi alla dose equivalente di prednisone pari a ≤ 10 mg o 0.2 mg/kg al giorno; metotressato alla dose ≤ 25 mg/week or 15 mg/m²/settimana. Non sono stati arruolati bambini in trattamento concomitante con FANS, antiacidi, antisecretori quali antistaminici (anti H₂) o altri inibitori di pompa (oltre l'esomeprazolo in combinazione fissa con naprossene); trattamento cronico con antimicotici, antiretrovirali, cilostazolo o warfarin. Altri farmaci, inclusi quelli da banco o integratori alimentari ritenuti indispensabili per il benessere del soggetto sono stati consentiti a discrezione dello sperimentatore. Inoltre, per i soggetti in trattamento con farmaci non previsti dal protocollo, la partecipazione allo studio era possibile solo alla sospensione degli stessi, se appropriata, nelle 24 ore della visita n.2. L'outcome primario era valutare la sicurezza e la tollerabilità dell'associazione NAP / ESO in adolescenti di età compresa tra 12 e 16 anni affetti da AIG, compreso l'incidenza e la gravità degli eventi avversi (AE), eventuali cambiamenti dal basale in termini di parametri vitali, esame fisico, test laboratoristici biochimici, livelli di ferro / TIBC, vitamina B12 e magnesio. Le eventuali sospensioni dei farmaci sono state monitorate a cadenza mensile. L'outcome secondario era rappresentato dalla definizione delle caratteristiche farmacocinetiche (PK) di NAP/ESO in adolescenti di età compresa tra 12 e 16 anni con AIG e confrontarle con quelle ad oggi già disponibili per la popolazione adulta e pediatrica (per quest'ultima, però, riferendosi ai singoli principi attivi). L'esposizione sistemica è stata calcolata per esomeprazolo; per il naprossene, invece, è stata condotta un'analisi descrittiva dei livelli minimi dal momento che esso viene lentamente assorbito ed escreto nel tempo. I parametri PK sono stati confrontati con quelli già pubblicati per pazienti adulti e pediatrici. L'attività della malattia è stata valutata con il punteggio dell'ACR Pediatric response, basato sulla valutazione clinica globale dell'attività della patologia, nelle 24 ore precedenti la visita mediante l'utilizzo di una scala analogica visiva (VAS), con punteggio da 0 (assenza di attività) a 10 (attività massima). Eventuali cambiamenti dal basale sono stati verificati e calcolati ad ogni visita. Lo stato di salute dei pazienti è stato valutato mediante il calcolo del punteggio globale (compreso tra 0 e 10) del questionario Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) somministrato ai genitori ad ogni visita. Anche l'indice di disabilità è stato valutato mediante il questionario CHAQ. In particolare, l'indice di disabilità misura l'abilità funzionale di 8 tipi di attività giornaliere (es. vestirsi, svegliarsi, camminare). Per ogni attività si procede alla valutazione di tre componenti: 1) il grado di difficoltà di svolgere l'attività; 2) l'uso di eventuali supporti per svolgere l'attività; e 3) la necessità di assistenza per lo svolgimento dell'attività. Ad ogni domanda vi è la possibilità o di assegnare un punteggio compreso tra 0 (nessuna difficoltà) e 3 (incapacità totale) o di non

rispondere. Se la risposta non viene data a più di 2 su 8 delle attività, l'indice di disabilità non può essere formulato. Inoltre, è stato valutato lo stato delle diverse articolazioni. In particolare, l'articolazione veniva considerata con artrite in fase attiva se il paziente presentava gonfiore, perdita di movimento o dolore al movimento. Le articolazioni destre e sinistre sono state considerate in maniera separata (ad esempio, il polso destro e sinistro se presentavano un'artrite in fase attiva sarebbero stati considerati come due articolazioni con artrite attiva). È stato registrato il numero di articolazioni con capacità di movimento ridotto. Al basale e poi alle diverse visite controllo, è stato valutato il livello di proteina C reattiva (PCR) così come il tasso di sedimentazione eritrocitaria (VES). L'indice di disagio, valutato sempre attraverso il questionario CHAQ, è stato verificato per ogni paziente. Relativamente all'analisi dei dati, tutti gli endpoint, sia quelli di efficacia che di sicurezza, sono stati analizzati statisticamente e descritti. Le variabili categoriche sono state descritte come somme e percentuali; quelle continue, invece, sono state espresse come media, deviazione standard (DS), minimo e massimo. Eventuali cambiamenti dal basale sono stati calcolati sottraendo il valore di un dato parametro ottenuto ad una determinata visita da quello verificato all'arruolamento. Relativamente all'analisi farmacocinetica, i dati sono stati distinti per dose utilizzata di naprossene e per visita; in particolare è stata analizzata la concentrazione plasmatica del farmaco allo stato stazionario. Inoltre, sono state generate stime empiriche di Bayes per ogni parametro PK utilizzando un modello non lineare ad effetti misti. Anche per l'esomeprazolo è stata effettuata un'analisi dei diversi parametri farmacocinetici.

Sono stati arruolati 51 pazienti e 46 sono stati assegnati al trattamento in studio; di questi, 44 hanno assunto almeno 1 dose del trattamento farmacologico e sono stati sottoposti ad almeno una visita successiva a quella in corrispondenza dell'arruolamento. 36 soggetti (78,3%) hanno ricevuto il trattamento per 6 mesi (≥ 166 giorni in trattamento); in media l'esposizione al trattamento è risultata pari a 5,5 mesi. L'età media è stata di 13,6 anni, il peso medio rilevato è stato pari a 55,2 Kg e il numero medio di articolazioni con artrite in fase attiva è risultato di 3,1. 5 pazienti, oltre al trattamento in studio, assumevano glucocorticoidi o per il trattamento dell'AIG o per problemi correlati all'artrite. Tre soggetti avevano ricevuto 4 iniezioni di steroidi. Due di questi avevano assunto anche prednisone per via orale; un paziente solo un giorno per os (≤ 10 mg), un altro per più giorni; un altro soggetto era stato trattato con prednisone per via orale alla dose compresa tra 5 e 80 mg in più giorni e uno 7,5 mg in un'unica giornata. Il 56,5% dei pazienti era in trattamento con i seguenti farmaci immunomodulatori: metotressato, adalimumab, infliximab, tocilizumab, abatacept, etanercept, leflunomide, rituximab, sulfasalazina e idrossiclorochina. Undici pazienti, durante lo studio, hanno switchato ad un altro farmaco immunomodulante o hanno modificato il dosaggio. Della popolazione in studio, 36 pazienti (80,4%) hanno manifestato almeno un EA in corso di trattamento in studio. Gli AE più frequentemente osservati ($\geq 5\%$) sono stati infezione alle alte vie respiratorie, dolore addominale superiore, sinusite, diarrea, mal di testa, nausea e distorsione di un legamento. La sospensione del trattamento per l'insorgenza di EA è avvenuta in 4 pazienti (8,7%), in particolare gli EA sono stati epatite (l'unico grave), intorpidimento, dolore addominale con dispepsia e peggioramento dell'AIG. Tutti gli EA sono risultati di intensità lieve-moderata, tranne che in un caso di un soggetto di sesso femminile, di 13 anni di età, in cui si è riscontrata epatite acuta e rialzo dei livelli degli indici di funzionalità epatica. In particolare, la paziente aveva avuto storia di steatosi epatica clinicamente confermata, malessere a livello addominale, parotite e dolore mascellare. Da sottolineare che la paziente non assumeva farmaci immunomodulanti. Il 22esimo giorno di trattamento la paziente ha poi manifestato un importante rialzo degli indici epatici rispetto al basale. All'85esimo giorno, sono stati poi effettuati indagini sierologiche che hanno escluso epatite di tipo A, B e C. Successivamente, all'88esimo giorno è stato definitivamente sospeso il trattamento farmacologico e la paziente è uscita dallo studio ed è stata ospedalizzata e sottoposta a biopsia epatica che ha mostrato uno stato infiammatorio multiplo a carico sia degli epatociti che del dotto biliare a livello della triade portale. È stata posta diagnosi di epatite o cirrosi biliare con possibile eziologia iatrogena. La paziente è stata poi ricoverata e opportunamente trattata. Al 157esimo giorno si è osservata la regressione della sintomatologia e l'epatite è stata considerata associata al trattamento farmacologico. Eventi avversi di tipo gastrointestinali, tutti non gravi, sono stati osservati in 17 pazienti; di questi, 7 soggetti assumevano contemporaneamente farmaci immunomodulanti. Il 23,9% dei pazienti hanno manifestato almeno un EA considerato dallo sperimentatore correlato al trattamento in studio. L'unico EA correlato al trattamento che è insorto con una

percentuale $\geq 5\%$ è stato il dolore addominale. Non si sono osservati cambiamenti significativi dei livelli ematici di ferro e vitamina B12. Quaranta pazienti hanno fornito campioni ematici per esomeprazolo e 41 per il naprossene. Le concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo sono risultate sovrapponibili a quelle già disponibili nella letteratura scientifica sia per quel che riguarda la popolazione adulta che per quella pediatrica. La media geometrica dei valori di Cl/F e V/F di esomeprazolo sono risultati più elevati rispetto a quanto si osserva nella popolazione adulta (Cl/F: 24.66 vs. 12.79 L/h/70kg 0.75; V/F: 38.68 vs. 21.03 L/70 kg. Stime individuali del rapporto Cl/F in soggetti adolescenti (comprese tra 3.84 e 131.91 L/h/70kg0.75) sono risultate nel range di quelle osservate nella popolazione adulta (3.43–136.62 L/h/70kg0.75). L'esposizione sistemica totale di esomeprazolo (calcolata come area sotto la curva – AUC) è risultata compresa tra 0,51 e 19,69 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ negli adolescenti e tra 0.46 e 14.68 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ soggetti adulti volontari sani. Anche la Cmax e Tmax sono risultati confrontabili con quanto è già disponibile in letteratura sia per la popolazione pediatrica che per quella adulta. La percentuale di pazienti che hanno mostrato un miglioramento sulla base dell'ACR pediatric response è aumentata nel corso dello studio. Il punteggio medio basale relativo all'attività della patologia è stato pari a 2,58 e il miglioramento medio individuale dal basale è stato -0,67 al primo mese, -0,99 al terzo e -1,23 al sesto. Il punteggio medio relativo allo stato di salute globale al basale misurato attraverso il CHAQ è risultato pari a 3,43 con un miglioramento medio individuale osservato al I, III e VI mese pari a -0,80, -0,93, -1,39. Relativamente alla capacità a svolgere alcune attività, valutata attraverso il CHAQ, è emerso un miglioramento rispetto al basale nel vestirsi, nell'igiene e cura della persona, mangiare e nella presa. Il punteggio medio al basale dell'indice di disabilità è risultato di 0,506 e al I, III e VI mese si è osservato un miglioramento rispettivo pari a - 0,069, - 0,064 e - 0,155. Il numero medio di articolazioni con artrite in fase attiva è stato di 3,1 e il cambiamento medio individuale è stato pari a -1,1 al I mese, -0,4 al III e -0,6 al VI mese. Il numero medio di articolazioni con difficoltà di movimento è risultato di 1,7 e -0,9, -0,1 e -0,2 sono rispettivamente i miglioramenti individuali medi dal basale ai tre mesi di osservazione (I, III e VI). Al basale la PCR è risultata in media pari a 8,807 mg/mL con modifiche medie di 0,169, - 1,076 e - 1,120 al I, III e VI mese di osservazione. Anche per la VES è stato osservato un miglioramento dal I al VI mese di studio. Il grado di disagio misurato sempre con il questionario CHAQ è migliorato progressivamente ad ogni visita successiva all'arruolamento. L'aderenza alla terapia in studio è stata buona con il 73,9%. Da un'analisi secondaria effettuata confrontando soggetti che oltre alla terapia in studio assumevano anche farmaci immunomodulanti rispetto a coloro i quali erano in trattamento solo con l'associazione ESO/NAP è emerso un miglioramento globale maggiore in termini di ACR pediatric response.

In conclusione, la combinazione fissa di naprossene/esomeprazolo risulta ben tollerata in soggetti affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa tra 12 e 16 anni. Il miglioramento dei segni e sintomi dell'AIG si è osservato nella maggior parte delle visite e dal VI mese, le percentuali di pazienti con un ACR Pediatric -30, - 50, - 70 e - 90 Response è stata rispettivamente del 47,1, 38,2, 32,4 e 17,6%.

Tali risultati suggeriscono che associare esomeprazolo e naprossene non determina alcuna interazione in grado di influire sulla farmacocinetica dei due principi attivi.

Riferimento bibliografico: Lovell DJ, Dare JA, Francis-Sedlak M, Ball J, LaMoreaux BD, Von Scheven E, Reinhardt A, Jerath R, Alpan O, Gupta R, Goldsmith D, Zeff A, Naddaf H, Gottlieb B, Jung L, Holt RJ. A 6-month, multicenter, open-label study of fixed dose naproxen/esomeprazole in adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jun 26;16(1):41. doi: 10.1186/s12969-018-0260-y. PubMed PMID: 29941047; PubMed Central PMCID: PMC6019234.

Parole chiave: Artrite idiopatica giovanile, farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS), Naprossene, Esomeprazolo

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano diversi conflitti di interesse.

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: webmaster@sifweb.org

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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