



Newsletter numero 241 del 01.10.2018

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 del fremanezumab nella prevenzione dell'emicrania episodica: risultati di uno studio clinico di fase III
- Efficacia della terapia con infliximab per la regressione precoce dell'aneurisma dell'arteria coronaria nella malattia di Kawasaki
- Efficacia e sicurezza di rufinamide in bambini di età compresa tra 1 e 4 anni con sindrome di Lennox-Gastaut
- Efficacia e sicurezza di adalimumab nel trattamento della colite ulcerosa in pazienti ambulatoriali. Studio multicentrico osservazionale nei centri di studio delle malattie infiammatorie croniche intestinali
- Studio prospettico sull'impiego di brentuximab vedotin nel trattamento di pazienti con linfoma Hodgkin recidivante/ refrattario che non possono ricevere trapianto di cellule staminali o multi-chemioterapia
- Studio di fase 2 sull'utilizzo di ibudilast nella sclerosi multipla progressiva
- Efficacia e sicurezza della medicina cinese nel trattamento delle esacerbazioni di BPCO

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Uno studio cross-over randomizzato, in aperto, a visita singola, per simulare la somministrazione di tre farmaci con Ellipta, rispetto alle combinazioni a inalatore doppio in pazienti con BPCO
- Monitoraggio dei livelli terapeutici dei farmaci tacrolimus ed acido micofenolico in pazienti non ospedalizzati con trapianto renale impiegando un dispositivo di misurazione volumetrica di una goccia di sangue secco

Effetti del fremanezumab nella prevenzione dell'emicrania episodica: risultati di uno studio clinico di fase III*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Il fremanezumab, un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che agisce sul peptide associato al gene che codifica per la calcitonina (calcitonin gene-related peptide, CGRP), può essere efficace nel trattamento dell'emicrania episodica, la forma più comune di emicrania con attacchi che si verificano ogni mese e durano meno di 15 giorni. Dato che la frequenza degli episodi è molto alta, è altrettanto alto il rischio di passare ad un'emicrania cronica (almeno 15 giorni di emicrania al mese). Pertanto, come raccomandato dalle linee guida, nei pazienti con emicrania episodica andrebbe preso in considerazione un trattamento preventivo, che agisca sulla fisiopatologia dell'emicrania e che sia sicuro e ben tollerato; tuttavia, solo il 15% di tali pazienti generalmente lo segue. Il fremanezumab, isotipo 2a dell'immunoglobulina G che lega selettivamente entrambe le isoforme del ligando del CGRP (non il recettore), ha un regime terapeutico flessibile ed è somministrato per via iniettiva. Uno studio di fase IIb ha dimostrato un buon profilo di efficacia e tollerabilità, senza eventi avversi gravi.

Sulla base di tali risultati, è stato condotto uno studio clinico di fase III per valutare il profilo di efficacia, eventi avversi ed immunogenicità di due diversi dosaggi di fremanezumab per il trattamento preventivo dell'emicrania episodica.

I pazienti sono stati reclutati in 123 sedi di 9 Paesi diversi tra febbraio 2016 e gennaio 2017. I pazienti di entrambi i sessi e con età compresa tra 18 e 70 anni erano reclutati se avevano una storia di emicrania basata sui criteri diagnostici dell' *International Classification of Headache Disorders 3 beta version* (ICHD-3 beta) per almeno 12 mesi prima della selezione e con insorgenza prima dei 50 anni. I pazienti, che dovevano essere affetti da emicrania episodica, erano sottoposti ad un periodo al basale di pretrattamento di 28 giorni al fine di raccogliere informazioni relative alla patologia, definita come emicrania insorta tra il 6° e il 14° giorno con almeno 4 giorni di emicrania con o senza aura, di probabile emicrania o di utilizzo di triptani o derivati dell'ergot. I pazienti erano esclusi se avevano usato onabotulinotossina A nei precedenti 4 mesi allo screening, oppioidi o barbiturici per più di 4 giorni durante il periodo di pretrattamento al basale, o se erano risultati responsivi a 2 o più farmaci dopo almeno 3 mesi di trattamento dell'emicrania episodica o cronica, tra cui: divalproex sodico e valproato sodico; flunarizina e pizotifene; amitriptilina, nortriptilina, venlafaxina, e duloxetina; e atenololo, nadololo, metoprololo, propranololo, e timololo. Erano, inoltre, esclusi i pazienti che si erano sottoposti ad un intervento o avevo usato dei dispositivi (es. stimolazione magnetica transcranica) nei 2 mesi antecedenti lo screening. Ad un sottogruppo di pazienti era stato concesso di usare un farmaco concomitante preventivo dell'emicrania se il dosaggio era stabile da almeno 2 mesi prima dell'inizio del periodo di pretrattamento e senza alcuna modifica della dose durante lo studio. I pazienti potevano, inoltre, assumere farmaci per un attacco di cefalea acuta.

Lo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e a gruppi di studio paralleli consisteva in una visita di screening, un periodo di pretrattamento di 28 giorni, un periodo di trattamento di 12 settimane ed una valutazione finale a 12 settimane. Dopo lo screening e i 28 giorni di pretrattamento, se i pazienti con emicrania episodica soddisfacevano i criteri di selezione erano randomizzati a ricevere in rapporto 1:1:1 (stratificati per sesso, paese e uso di farmaci al basale a scopo preventivo) una dose di fremanezumab mensile (225 mg/1,5 mL per via iniettiva+2 iniezioni di placebo da 1,5 mL al basale, mentre solo 225 mg/1,5 mL di fremanezumab alla 4a e 8a settimana), una singola dose più alta di fremanezumab tale da sostenere una dose trimestrale (675 mg ossia 3 iniezioni da 225 mg/1,5 mL al basale e 1 iniezione di placebo da 1,5 mL alla 4a e 8a settimana) o placebo (3 iniezioni da 1,5 mL al basale e 1 iniezione da 1,5 mL alla 4a e 8a settimana). I pazienti, come da protocollo, erano sottoposti a 5 visite: screening, al basale (dose 1), settimana 4 (dose 2), settimana 8 (dose 3) e alla fine del trattamento in 12a settimana o ad un'eventuale sospensione precoce. Informazioni relative a episodi di emicrania erano registrate in diari elettronici durante lo studio.

L'endpoint primario era la variazione media dal basale nel numero medio di giorni di emicrania mensili durante l'intero periodo di 12 settimane dopo la prima iniezione. L'emicrania era

definita come a) un giorno di calendario in cui l'attacco era durato almeno 2 ore consecutive secondo i criteri diagnostici prefissati (con o senza aura), b) una probabile emicrania (solo un criterio assente) e c) un giorno, a prescindere dalla durata dell'attacco, che aveva richiesto l'assunzione di un farmaco (triptano o derivato dell'ergot). Gli endpoint secondari di efficacia includevano la percentuale di pazienti che raggiungevano almeno una riduzione del 50% del numero medio di giorni di emicrania dal basale alla 12a settimana, la variazione media dal basale nel numero medio mensile dei: a) giorni di impiego di un qualsiasi farmaco alla 12a settimana e di un farmaco per prevenire l'emicrania alla 4a settimana, b) giorni in cui i pazienti non ricevevano farmaci preventivi concomitanti e c) dello score del *Migraine Disability Assessment* (MIDAS)*. Il profilo di tollerabilità è stato esaminato valutando gli eventi avversi riportati, i segni vitali, gli esami fisici e i farmaci concomitanti.

Sulla base dei dati di fase IIb è stato stimato che un campione di 675 pazienti valutabili a completamento dello studio (225 per gruppo di trattamento) avrebbero fornito una potenza del 90% al fine di rilevare una differenza di 1,6 giorni di emicrania tra gruppo attivo e gruppo placebo ($\alpha=0,05$). Pertanto, è stato pianificato che fossero randomizzati nello studio 768 pazienti con un tasso di abbandono preventivato del 12%.

Un totale di 875 pazienti sono stati arruolati e randomizzati, in 123 sedi (n. di pazienti per sede: media=7,1; mediana=6; intervallo=1-22), in uno dei 3 gruppi di trattamento [n=290 nel gruppo fremanezumab mensile (Fm); n=291 nel gruppo fremanezumab a singola dose più alta (Fsda); n=294 nel gruppo placebo (P)]. I dati demografici e le caratteristiche cliniche al basale erano simili tra tutti i gruppi di trattamento; i pazienti con emicrania episodica avevano una media complessiva di 9,1 (DS, 2,6) giorni di emicrania al mese e una grave disabilità in base al punteggio MIDAS (valore medio=39 punti). Il 21% dei pazienti ha potuto continuare durante lo studio il trattamento con un farmaco preventivo concomitante. Un totale di 791 pazienti ha completato lo studio (262 trattati con Fm, 264 con Fsda e 265 con P). I dati relativi all'endpoint primario mancavano nell'1% (n=10) degli 875 pazienti nella popolazione *intention-to-treat*.

Al basale, il numero medio mensile dei giorni di emicrania era di 8,9, 9,2 e 9,1 rispettivamente nei gruppi Fm, Fsda e P. Durante il periodo di 12 settimane dopo la prima dose, il numero medio mensile dei giorni di emicrania è stato di 4,9 per il gruppo Fm (variazione al basale: -3,7 giorni) e di 5,3 giorni per il gruppo Fsda (-3,4 giorni) rispetto a 6,5 giorni per il gruppo placebo (-2,2 giorni). Vi è stata una differenza statisticamente significativa tra la dose mensile del farmaco in studio e il placebo di -1,5 giorni (IC95%:-2,01 a 0,93 giorni, $P<0,001$) e tra la dose singola più alta del farmaco e il placebo di -1,3 giorni (IC95%:-1,79 a -0,72 giorni, $P<0,001$).

Il 47,7% dei pazienti aveva avuto una riduzione almeno del 50% del numero medio mensile di giorni di emicrania durante il periodo di trattamento di 12 settimane nel gruppo Fm (differenza rispetto al placebo:19,8%; IC95%: 12,0% -27,6%; $P<0,001$) e il 44,4% nel gruppo Fsda (differenza rispetto a placebo:16,5%; IC95%: 8,9% a -24,1%; $P<0,001$) rispetto al 27,9% nel gruppo placebo. Al basale, il numero medio mensile dei giorni di impiego di farmaci per il trattamento di episodi acuti di emicrania era di 7,7, 7,9 e 7,7 rispettivamente nei gruppi Fm, Fsda e P, mentre durante le 12 settimane era di 4,4 giorni per il gruppo Fm (variazione al basale:-3,0 giorni; differenza rispetto al placebo:-1,4 giorni [IC95%:-1,84 a -0,89 giorni]; $P<0,001$) e 4,6 giorni per il gruppo Fsda (variazione al basale:-2,9 giorni; differenza rispetto al placebo: -1,3 giorni [IC95%:-1,76 a -0,82 giorni]; $P<0,001$) rispetto a 5,8 giorni per il gruppo placebo (variazione al basale: -1,6 giorni). Durante il periodo di 4 settimane dopo la prima dose, i giorni di comparsa dell'emicrania mensile sono stati 5,3 giorni per il gruppo Fm (variazione al basale: -3,5 giorni, differenza dal placebo: -1,8 giorni [IC95%: -2,43 a -1,18 giorni]; $P<0,001$) e 5,7 giorni nel gruppo Fsda (variazione al basale: -3,3 giorni, differenza dal placebo: -1,6 giorni [IC95%:-2,22 a -0,97 giorni]; $P<0,001$) rispetto a 7,2 giorni per il gruppo placebo (variazione al basale: -1,7 giorni).

Tra i pazienti che non assumono farmaci concomitanti per prevenire l'emicrania, al basale il numero medio di giorni di emicrania al mese era di 8,9, 9,3 e 9,1 giorni rispettivamente nei gruppi Fm, Fsda e P, mentre di 4,8 (variazione al basale:-3,7 giorni; differenza rispetto al placebo: -1,3 giorni [IC95%: -1,92 a -0,70 giorni]; $P<0,001$), 5,3 (variazione al basale:-3,5 giorni; differenza rispetto al placebo: -1,1 giorni [IC 95%: -1.75 a -0.54 giorni]; $P<0,001$) e 6,4 giorni (variazione al basale: -2,4 giorni) rispettivamente nei gruppi Fm, Fsda e P.

Il punteggio medio MIDAS al basale erano di 38,0, 41,7 e 37,3 punti nel dosaggio rispettivamente nei gruppi Fm, Fsda e P; invece, alla 4a settimana dopo la somministrazione

dell'ultima (terza) dose del farmaco in studio, il punteggio medio erano di 12,6 punti nel gruppo Fm (variazione al basale: -24,6 punti; differenza dal placebo: -7,0 punti [IC 95%: -10,51 a -3,53 punti]; $P < 0,001$), 14,6 punti nel gruppo Fsda (variazione al basale: -23,0 punti; differenza dal placebo: -5,4 punti [IC 95%: -8,90 a -1,93 punti]; $P = 0,002$) e 19,4 punti nel gruppo placebo (variazione al basale: -17,5 punti).

Un totale di 192 pazienti (66%) nel gruppo Fm e 193 pazienti (66%) nel gruppo Fsda ha riportato almeno 1 evento avverso rispetto a 171 pazienti (58%) nel gruppo placebo. Eventi avversi gravi o che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati rari con incidenza simile ($\leq 2\%$) tra i diversi gruppi. Gli eventi avversi erano più frequenti nei due gruppi trattati con fremanezumab (48% in Fm e 47% in Fsda) rispetto al placebo (37%). Si verificato un solo decesso in un paziente che aveva ritirato il consenso (per motivi non correlati allo studio) e dopo 109 giorni da una sola dose più alta di fremanezumab. Il paziente si era ritirato dallo studio 38 giorni prima a causa di un'emergenza familiare. La causa del decesso dopo autopsia era sovradosaggio da difenidramina (suicidio). La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi era simile in ciascun gruppo di trattamento (2%).

I risultati dello studio suggeriscono che tra i pazienti con emicrania episodica, in cui non era stata osservata un'inefficacia dei farmaci precedentemente assunti, il fremanezumab per via sottocutanea (ad entrambe le dosi valutate) ha ridotto significativamente rispetto al placebo il numero medio di giorni di emicrania al mese per un periodo di trattamento di 12 settimane.

Questo studio ha diversi punti di forza, tra cui l'inclusione di una singola dose sottocutanea più alta di fremanezumab; l'inclusione di pazienti, dopo una corretta stratificazione, che erano in monoterapia o che assumevano farmaci preventivi ed è stato, peraltro, il primo ad utilizzare questa strategia nello sviluppo di farmaci per l'emicrania episodica. I limiti riguardano il breve periodo di follow-up di 3 mesi, la non valutazione della frequenza di aura correlata all'emicrania, la mancanza di un trattamento di confronto attivo sebbene in studi pilota non sia generalmente incluso, ed, infine, l'esclusione di alcune sottopopolazioni, come donne in gravidanza, soggetti con sindrome coronarica acuta o con compromissione della barriera emato-encefalica.

Come commentato da Loder EW et al. nell'*editoriale di accompagnamento*, per i pazienti con emicrania frequente, la prevenzione degli episodi ricorrenti rappresenta una priorità clinica e una riduzione del 50% della frequenza degli stessi è un target raccomandato nelle linee guida, anche se meno della metà dei pazienti raggiunge questo risultato con gli attuali trattamenti preventivi disponibili. Farmaci promettenti per il trattamento dell'emicrania sembrano rappresentati dai nuovi anticorpi monoclonali, quali eptinezumab, erenumab, fremanezumab e galcanezumab). Lo studio di Dodick et al. ha, tuttavia, escluso pazienti non responsivi a precedenti trattamenti preventivi ($n=2$) e ciò rende tali risultati non trasferibili nella pratica clinica a quei pazienti con emicrania severa o resistenti al trattamento, per i quali potrebbe essere necessario l'accesso a queste nuove terapie. I partecipanti allo studio trattati a due dosaggi differenti di fremanezumab hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa del numero di giorni di emicrania al mese rispetto al gruppo placebo (1,5 e 1,3). Tuttavia, in entrambi i gruppi, la differenza era inferiore a 1,6 giorni, valore pre-specificato nel calcolo della dimensione campionaria. Oltre a mostrare un buon profilo di efficacia e sicurezza negli studi clinici, fremanezumab ha anche il vantaggio di dare scarse interazioni farmacologiche e di agire rapidamente, a differenza dei trattamenti preventivi che hanno una tardiva insorgenza d'azione. Tuttavia, la sicurezza a lungo termine degli anticorpi monoclonali CGRP resta sconosciuta. Durante lo studio di Dodick et al. tre donne hanno sospeso il trattamento per inizio di gravidanza. Data la possibile insorgenza di gravidanza indesiderata, sarebbe opportuno prevedere un registro di gravidanze per i tre anticorpi monoclonali CGRP come condizione per l'approvazione sul mercato. Ad ogni modo, lo studio clinico di Dodick et al. aggiunge importanti evidenze su queste nuove terapie preventive con benefici sia nel trattamento dell'emicrania episodica che cronica. La sfida successiva sarà quella di passare dal trattamento basato su fenotipi generali a terapie basate su una più sofisticata comprensione dei singoli pazienti.

Parole chiave: fremanezumab, emicrania episodica, prevenzione, efficacia, sicurezza, studio clinico di fase III

Note

* *Migraine Disability Assessment (MIDAS)* è un questionario che offre un quadro della disabilità causato dagli attacchi emicranici nell'arco degli ultimi 3 mesi. Si tratta di un questionario molto semplice, in cui il paziente dovrà rispondere a 5 domande che riflettono i giorni in cui le sue attività sono state impedito o nettamente limitate a causa dell'emicrania. È uno strumento per valutare in modo obiettivo e riproducibile la gravità dell'attacco emicranico e per identificare la terapia appropriata in base alla gravità di ciascun paziente (grado I: disabilità minima o assente con punti 0-5, che richiede trattamento con semplice analgesico; grado II: disabilità lieve con punti 6-10, che richiede trattamento combinato/analgesico/profilassi; grado III: disabilità moderata con punti 11-20 e grado IV: disabilità grave con punti 21+, che richiedono trattamento con triptano/profilassi).

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Teva Pharmaceuticals. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende.

Riferimento bibliografico:

Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.

Loder EW, Robbins MS. Monoclonal Antibodies for Migraine Prevention: Progress, but Not a Panacea. *JAMA*. 2018;319(19):1985-1987.

Efficacia della terapia con infliximab per la regressione precoce dell'aneurisma dell'arteria coronaria nella malattia di Kawasaki

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La malattia di Kawasaki (KD) è una vasculopatia sistemica acuta che colpisce principalmente le arterie di piccole e medie dimensioni, in particolare le arterie coronarie. La terapia mediante infusione endovenosa di immunoglobuline (IVIG) e somministrazione di aspirina ad alte dosi ha ridotto il rischio di sviluppo di aneurismi dell'arteria coronaria (CAA) dal 25 al 3-5%. Tuttavia, il 10-20% dei pazienti con KD mostra febbre persistente dopo la terapia IVIG di prima linea e dimostra un rischio più elevato di sviluppo di CAA. È stata riportata una regressione di CAA 1-2 anni dopo l'insorgenza di KD in 72 pazienti su 146 (49,3%). Al contrario, 28 (19,2%) pazienti hanno dimostrato stenosi associata a CAA e 11 di questi hanno sviluppato infarto miocardico. Pertanto, il problema più critico nel trattamento della KD è il controllo efficace della vasculite acuta e il suo rimodellamento per prevenire l'insorgenza di cardiopatia ischemica in pazienti affetti da KD che presentano CAA. Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) svolge un ruolo chiave nello sviluppo di CAA durante la fase acuta di KD. Recentemente, l'infliximab, un bloccante del TNF- α , è stato usato come farmaco efficace e sicuro in pazienti con KD refrattari alla terapia con IVIG. Un numero crescente di prove indica che una singola dose di infliximab controlla efficacemente l'infiammazione acuta in KD resistente all'IVIG. Al contrario, l'effetto clinico di IFX sulla defervescenza come trattamento iniziale di KD non ha superato quello di IVIG.

Sono disponibili informazioni limitate sull'effetto della terapia con infliximab sullo sviluppo e la regressione dei CAA nei pazienti con KD. Gli effetti antiinfiammatori dell' infliximab possono controllare la vasculite acuta associata a KD, così come il successivo rimodellamento vascolare dei CAA e portare a esiti migliori nei pazienti con KD refrattaria.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di studiare gli effetti a lungo termine della terapia con infliximab sugli aneurismi dell'arteria coronaria (CAA) osservati nei pazienti con malattia di Kawasaki. È stata confrontata la persistenza dei CAA ad oltre un mese di malattia tra i pazienti che hanno ricevuto terapia con infliximab e quelli che non lo hanno ricevuto. Inoltre, sono stati descritti gli effetti biologici dei bloccanti del TNF sulla resilienza delle arterie coronarie nei bambini.

Un totale di 971 pazienti con diagnosi di KD sono stati trattati negli istituti di terzo livello Università di Kyushu (n = 210), Università di Yamaguchi (n=317) e nel Japan Community Healthcare Organization (JCHO) Kyushu Hospital (n=444) tra il 2005 ed il 2016. Sono stati esclusi 50 pazienti a cui è stato diagnosticato un non-KD (n=40) o che o che hanno avuto diagnosi per altra malattia (n=10). 4 pazienti hanno sviluppato recidive di KD. Non è stata osservata mortalità correlata alla KD. Tra i 921 pazienti, 122 (13%) non hanno risposto alla terapia iniziale con IVIG e successivamente hanno ricevuto infliximab (una singola infusione endovenosa alla dose di 5 mg/kg) come terapia di seconda o terza linea durante la fase acuta di KD. La resistenza alla IVIG è stata definita come la persistenza della febbre 24 ore dopo il completamento dell'infusione. In questo studio, i trattamenti di salvataggio per KD incluso infliximab sono stati eseguiti in base alla decisione dei medici dei pazienti.

Nelle 3 istituzioni terziarie, la terapia con IFX è stata indicata per i pazienti con febbre sostenibile a causa di KD, che erano refrattari alla terapia precedente. D'altra parte, i pazienti con un'inflammatione intensa dopo 10 giorni di malattia sono stati sottoposti a scambio plasmatico urgente senza terapia con infliximab. L' infliximab è stato somministrato a pazienti senza una storia di tubercolosi o epatite o vaccinazione BCG entro 6 mesi. I CAA persistevano oltre un mese di malattia in 49 pazienti, in 27 pazienti trattati con infliximab e in 22 pazienti che non lo avevano ricevuto.

Sono stati esaminati e confrontati retrospettivamente il corso del trattamento e gli esiti coronarici in 49 pazienti (Kyushu University n = 13, Yamaguchi University n = 6, JCHO Kyushu Hospital n = 30) tra il gruppo trattato con infliximab e non trattato, nonché gli esiti coronarici tra i responder ed i non-responder per infliximab. I pazienti che hanno mostrato una rapida defervescenza dopo la somministrazione di infliximab sono stati definiti come responder, mentre i soggetti che hanno mostrato febbre sostenuta dopo infliximab o non hanno ricevuto alcuna somministrazione del farmaco sono stati definiti come non-responder.

La KD è stata diagnosticata sulla base delle linee guida giapponesi per la diagnosi di KD, calcolando il punteggio di rischio di Gunma per ciascun paziente. Il punteggio di rischio di Gunma varia tra 0 e 11, con punteggi più alti che predicono la mancata risposta dei bambini giapponesi alla terapia con IVIG. Il punteggio comprende l'età (1 punto se ≤ 12 mesi), i giorni di malattia al momento della diagnosi (2 punti se ≤ 4 giorni), la conta piastrinica (1 punto se $\leq 30 \times 10^4/\mu\text{L}$), la percentuale del conteggio dei neutrofili (2 punti se $\geq 80\%$) e la concentrazione sierica di sodio (2 punti se ≤ 133 mmol/L), l'aspartato aminotransferasi (2 punti se ≥ 100 UI/L) e la proteina C reattiva (1 punto se ≥ 100 mg/L). L'ecocardiografia basata su protocolli standard è stata regolarmente eseguita durante la fase acuta di KD, comprese le misurazioni del diametro luminale della coronaria destra e sinistra, dell'arteria sinistra discendente anteriore e dell'arteria circolare sinistra. Il CAA è stato definito come la presenza di dilatazione o formazione di aneurisma delle arterie coronarie un mese dopo l'insorgenza di KD.

Le lesioni transitorie dell'arteria coronaria entro un mese dalla malattia sono state escluse da questo studio. Il segmento più grande di questi vasi è stato definito come la dimensione massima dei CAA. Le dimensioni delle arterie coronarie sono state valutate utilizzando i valori convertiti in z-score aggiustati per la superficie corporea, in base agli standard stabiliti per i bambini giapponesi. La gravità della CAA è stata classificata in 3 categorie: piccoli CAA che mostrano un punteggio $z < 5$, CAA medi che mostrano un punteggio $z \geq 5$ ma < 10 e CAA di grandi dimensioni che mostrano un punteggio $z \geq 10$. Durante la fase di convalescenza, abbiamo eseguito l'angiografia coronarica entro 3 mesi dopo l'esordio della malattia in tutti i pazienti con CAA e successivamente ogni anno fino alla regressione. La regressione del CAA è stata confermata usando l'angiografia coronarica in tutti i pazienti tranne un adolescente sottoposto a tomografia computerizzata con mezzo di contrasto per confermare la regressione del CAA. Si è ritenuto che i CAA fossero regrediti quando le arterie coronarie ingrandite hanno dimostrato un diametro interno normale senza irregolarità. L'intervallo di persistenza della CAA è stato definito come l'intervallo di tempo tra l'inizio della regressione di KD e CAA.

L' infliximab è stato somministrato a 122 pazienti inizialmente resistenti a IVIG per 9 giorni (valore mediano): come terapia di seconda linea in 1 (1%), come terapia di terza linea in 102 (83%) e terapia di quarta linea in 19 (16%) pazienti. Tutti i pazienti che hanno ricevuto infliximab hanno mostrato una febbre sostenibile refrattaria alla terapia precedente. Al momento della diagnosi di KD, il livello massimo mediano di proteina C-reattiva era di 16,2 mg/dL, e il punteggio di rischio refrattario IVIG (punteggio Gunma) medio era di 7. I livelli di

proteina C-reattiva ed il punteggio di Gunma in 122 pazienti trattati con infliximab era più alto di quelli osservati nei pazienti che hanno risposto alla terapia iniziale con IVIG.

La risoluzione completa della KD è stata osservata in 70 pazienti su 122 (57%) dopo una singola infusione di infliximab. Quattro dei 5 pazienti che hanno riportato eventi avversi avevano ricevuto una terapia con infliximab a dosaggio pieno (5 mg/kg). In 122 pazienti a cui è stata somministrata la terapia con infliximab, i CAA sono stati notati oltre un mese dopo l'insorgenza in 27 (22%) e al momento dell'ultimo follow-up in 7 (6%) pazienti. Tra i 27 pazienti che hanno ricevuto la terapia con infliximab, 17 (63%) non hanno richiesto ulteriori trattamenti per la KD. Cinque pazienti hanno mostrato una notevole riduzione della febbre dopo la terapia con infliximab e hanno raggiunto la completa defervescenza dopo ulteriore terapia con IVIG. I restanti 5 pazienti hanno richiesto lo scambio plasmatico dopo la terapia con IFX.

Tra i 49 pazienti con KD che hanno sviluppato CAA, 27 (55%) hanno ricevuto la terapia con infliximab nella fase acuta e 22 (45%) non l'hanno ricevuta. I valori massimi di proteina C-reattiva durante la fase acuta erano più alti nel gruppo trattato con infliximab rispetto a quelli nel gruppo non- infliximab (16,2 vs 9,8 mg/dL, rispettivamente, $P = 0,04$). Le dosi totali di IVIG richieste per la risoluzione della KD erano più alte nei soggetti trattati con infliximab di quelle richieste nel gruppo non- infliximab (4,0 vs 3,0 g/kg, rispettivamente, $P = 0,005$). Le dimensioni CA di riferimento misurate all'ammissione alle 3 istituzioni terziarie non differivano significativamente tra i gruppi. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata per quanto riguarda le altre variabili cliniche, i trattamenti o i periodi di osservazione indicando che la gravità della malattia al momento della diagnosi era maggiore nel gruppo trattato con infliximab rispetto a quella osservata nel gruppo non trattato. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nei punteggi z massimi dei CAA, o nella distribuzione della dimensione dei CAA tra il gruppo infliximab - e il gruppo non- infliximab. Durante il periodo di osservazione, tutti i pazienti, tranne uno, non hanno avuto necessità dell'intervento cardiaco in entrambi i gruppi. L'unico paziente che ha richiesto un'angioplastica coronarica percutanea a causa di stenosi coronarica apparteneva al gruppo non-infliximab. Nessun paziente ha riportato eventi cardiovascolari. Il tasso di regressione al momento del loro ultimo follow-up (mediana di 4,1 anni nel gruppo infliximab - e 6,5 anni nel gruppo non-infliximab) non differiva significativamente tra i 2 gruppi (74% vs 55 %, rispettivamente, $P = 0,26$).

Il tasso di persistenza cumulativa di CAA a 2, 4 e 6 anni è stato del 24%, 24% e 24% nel gruppo infliximab, mentre del 67%, 52% e 37% nel gruppo non- infliximab, rispettivamente ($P = 0,03$). La durata mediana della regressione di CAA nel gruppo infliximab rispetto al gruppo non trattato era rispettivamente di 1,1 vs 4,6 anni. Inoltre, anche nei pazienti che hanno sviluppato CAA di media o grande taglia, il tasso di persistenza cumulativa di CAA a 2, 4 e 6 anni era del 33%, 33% e 33% nel gruppo infliximab, mentre del 77%, 51% e 48% nel gruppo non infliximab, rispettivamente ($P=0,047$). Le modifiche nei CAA sono state confrontate tra i responder e i non responder. Nei responder con infliximab, è stato osservato che questa percentuale è rimasta invariata (16%) a 2, 4 e 6 anni, mentre nei non-responder è stato osservato rispettivamente il 66%, il 53% e il 38% ($P=0,005$). L'analisi di regressione logistica univariata ha indicato che il punteggio z massimo di CAA (hazard ratio [HR] 0,73, $P<0,001$), i responder alla terapia con infliximab (HR 2,68, $P = 0,008$) e l'uso di infliximab (HR 2,16, $P = 0,036$) erano fattori associati alla regressione dei CAA. L'analisi di regressione logistica multivariata ha indicato che il massimo punteggio z di CAA (HR 0,72, $P < 0,001$) e lo stato della risposta all' infliximab (HR 4,56, $P=0,017$) erano indipendentemente correlati alla regressione dei CAA. Nessuna altra variabile ha mostrato un'associazione statisticamente significativa con la regressione dei CAA durante il periodo di osservazione.

La terapia con infliximab è risultata efficace per il miglioramento precoce dei CAA nei pazienti con KD resistenti alle immunoglobuline per via endovenosa. La regressione precoce è stata più evidente nei pazienti che hanno risposto alla terapia con infliximab. L'infliximab non solo sopprime le risposte infiammatorie che portano allo sviluppo di CAA, ma può anche contribuire al rimodellamento vascolare in seguito a regressione precoce dei CAA.

Limiti dello studio retrospettivo: 1) La scelta dell' infliximab come farmaco per trattare i pazienti resistenti alla IVIG non era soggetta ad alcuna randomizzazione, e ciò ha introdotto un

bias di selezione nella popolazione dello studio. Tuttavia, i pazienti del gruppo infliximab hanno mostrato livelli più elevati di proteina C-reattiva e hanno richiesto dosi totali più elevate di IVIG rispetto a quello osservato nel gruppo non- infliximab, e questo indicava la gravità della malattia nel gruppo infliximab; 2) Il periodo di osservazione mediano è stato di 4,4 anni e l'osservazione a lungo termine per decenni dopo l'insorgenza di KD non poteva essere eseguita. Diversi case-report hanno descritto la ricorrenza di CAA diversi anni dopo la regressione. Sebbene non sia stato che i CAA regrediti non hanno mostrato cambiamenti successivi, è necessaria un'attenta osservazione con follow-up a lungo termine.

Parole chiave: malattia di Kawasaki, aneurisma dell'arteria coronaria, Infliximab, studio retrospettivo

Conflitto di interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Nagatomo Y. et al. Effective infliximab therapy for the early regression of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Int J Cardiol* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.062>

Efficacia e sicurezza di rufinamide in bambini di età compresa tra 1 e 4 anni con sindrome di Lennox-Gastaut

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Lennox-Gastaut è una sindrome epilettica devastante caratterizzata da quadri elettroencefalografici con complessi di onda-punta lenta e crisi multiple ad alta frequenza giornaliera, che colpisce circa il 10% dei bambini con epilessia ed è associata a disturbi cognitivi e comportamentale. Le crisi epilettiche generalizzate (assenze, crisi primarie tonico-cloniche e miocloniche) sono principalmente trattate in prima linea con acido valproico, nonostante la scarsa disponibilità di RCT condotti in pediatria e il rischio di danno epatico e pancreatite. Altri trattamenti che si sono dimostrati efficaci nelle crisi multiple in bambini di almeno due anni prevedono lamotrigina, felbamato e topiramato, ma sono scarsamente tollerati. Nel RCT registrativo, la rufinamide, derivato triazolico chimicamente non correlato a nessun altro antiepilettico, la cui attività anticonvulsivante è dovuta ad un prolungamento dello stato di inattività dei canali del sodio, è risultata efficace, in add-on, nel ridurre frequenza e gravità delle crisi in pazienti dai 4 anni di età con crisi epilettiche non adeguatamente controllate associate a sindrome di Lennox-Gastaut. Questi risultati sono stati confermati anche per la rufinamide in sospensione in pazienti di età inferiore a 4 anni.

Obiettivo di questo studio è stato valutare in dettaglio efficacia e sicurezza della rufinamide in compresse come terapia aggiuntiva in pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e 4 anni con sindrome di Lennox-Gastaut.

Lo studio rappresenta un'analisi di dati relativi ad un sottogruppo di popolazione di età compresa tra 1 e 4 anni, provenienti da uno studio clinico condotto su pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut (SLG) di età inferiore a 20 anni.

Nel periodo tra Aprile e Giugno 2010 in due ospedali di riferimento per le cure dell'epilessia in pediatria a Seoul (Korea) sono stati reclutati in base ai criteri di inclusione dello studio pazienti di età compresa tra 1 e 4 anni con SLG in terapia con uno o più antiepilettici, le cui crisi non erano controllate con almeno due tipi di antiepilettici in uso, che avevano avuto oltre 4 episodi di crisi epilettiche nelle precedenti 4 settimane e che erano in trattamento con lo stesso farmaco antiepilettico per almeno 4 settimane precedenti lo studio.

Sono stati esclusi pazienti con crisi convulsive trattabili e di natura non epilettica, ma dovuta a sindrome metabolica o infezione, pazienti con sindromi epilettiche diverse dalla SLG, pazienti con evidenza, tramite immagini di risonanza magnetica o elettroencefalogramma, di possibili patologie progressive del sistema nervoso centrale, pazienti con un aumento del doppio del valore normale delle transaminasi (GOT e GPT) o del triplo del rapporto tra azoto ureico nel sangue e creatinina, pazienti con storia familiare di sindrome congenita di intervallo QT breve, e pazienti con rare malattie genetiche quali intolleranza al galattosio, mancanza di Lapp lattasi

o malassorbimento di glucosio/galattosio. SLG è stata definita dalla presenza di un quadro elettroencefalografico tipico, caratterizzato da anomalie a tipo punta-onda lenta diffuse e attività parossistica rapida, insieme ad almeno due tipologie di crisi tra: convulsive (toniche, cloniche e tonico-cloniche), drop attack (tonico-atoniche, l'improvvisa perdita del tono muscolare determina spesso la caduta a terra del bambino), miocloniche, spasmi epilettici o assenze. I pazienti hanno ricevuto per 16 settimane rufinamide per via orale in compresse alle dosi stabilite in base alla presenza o meno del trattamento concomitante con acido valproico. In accordo alla posologia approvata in Korea e nei paesi dell'Unione Europea (EMA) per i pazienti con peso corporeo inferiore a 30 Kg, nelle prime 4 settimane è stata effettuata una titolazione graduale della dose, da 200 mg iniziali a 400 mg, 600 mg, 800 mg fino a 1000 mg per i pazienti senza terapia di base con acido valproico e a partire da 200 mg, poi 400 mg fino a 600 mg nel gruppo trattato con valproato. Le successive 12 settimane erano di mantenimento. In caso di episodi di durata superiore a 3 giorni di eccessiva sonnolenza o peggioramento di una qualsiasi crisi, l'incremento della dose veniva interrotto. Le visite mediche ospedaliere sono state programmate alla quarta, ottava, dodicesima e sedicesima settimana, dopodiché il paziente poteva continuare anche il trattamento con rufinamide. Per questi pazienti sono state condotte analisi successive. Ai genitori/tutori dei piccoli pazienti è stato chiesto di annotare giornalmente informazioni sulle crisi.

Al basale sono stati valutati i seguenti parametri: età, sesso, comparsa dell'epilessia, referti della risonanza magnetica, malattie concomitanti, frequenza e tipologia di crisi prima di iniziare il trattamento.

L'endpoint era definito come la "percentuale dei pazienti con risposta", ovvero che mostravano una riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi successive al trattamento con rufinamide. Sono stati anche valutati i pazienti con una riduzione del 100% della frequenza delle crisi (liberi dalle crisi), quelli con una riduzione tra 50 e 100% o inferiore al 50%, quelli che non hanno mostrato nessuna riduzione, quelli con un peggioramento delle crisi. È stata valutata la comparsa di eventi avversi, anche oltre la dodicesima settimana di terapia.

Su un totale di 15 bambini inclusi nelle analisi, 6 erano in trattamento con acido valproico, a cui è stata aggiunta la rufinamide e 9 non erano in trattamento per cui hanno ricevuto solo rufinamide. La popolazione in studio, di età media pari a 37 mesi (± 9), era suddivisa fra 8 maschi e 9 femmine, ha iniziato con una dose media di rufinamide pari a 20,0 mg/kg/die con un aumento fino a 32,3 mg/kg/die alla dodicesima settimana. La maggior parte dei bambini (12/15) che prima della crisi mostrava disfunzioni neurologiche, anomalie alla risonanza o caratteristiche di dismorfismo, era assegnata al gruppo "sintomatico", mentre gli altri senza sintomatologia erano nel gruppo "criptogenico".

Efficacia

Dopo dodici settimane di trattamento con rufinamide, la frequenza delle crisi è diminuita in circa il 50% dei pazienti ($n=7$), incluso quattro pazienti nei quali le crisi sono scomparse del tutto. Non sono emerse riduzioni di frequenza in 5 pazienti, mentre in due pazienti sono aumentate. Tredici pazienti hanno continuato il trattamento con rufinamide oltre le dodici settimane di protocollo, per una durata media pari a 34,77 mesi ($\pm 27,27$) e in nove pazienti (69,2%) la frequenza delle crisi è diminuita oltre il 50%. Inoltre, 7 pazienti non soffrivano più della SLG. Dall'analisi di sottogruppo relativa all'uso concomitante di acido valproico non sono emerse differenze tra i due gruppi (con e senza acido valproico) nel dosaggio della terapia né nella riduzione della frequenza delle crisi.

Sicurezza

Sono emersi tre casi di comparsa di eventi avversi, tra cui un paziente con sonnolenza, astenia e rash. Non si sono verificate interruzioni di trattamento a causa di eventi avversi. In generale, il farmaco è stato bene tollerato.

Lo studio ha dimostrato l'efficacia di rufinamide in compresse in bambini di età compresa tra 1 e 4 anni con sindrome di Lennox-Gastaut fino a dosi di 1 g/die, in terapia aggiuntiva ad un altro antiepilettico, nel ridurre la frequenza delle crisi soprattutto di tipo convulsivo e mioclonico.

Alcune limitazioni dello studio sono strettamente correlate alla natura open-label dello studio stesso, alla scarsa numerosità campionaria, alla possibile imprecisione nella raccolta giornaliera dei dati sulle crisi e alla difficoltà di generalizzare i risultati ad altre popolazioni.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Eisai Korea. Nessun conflitto di interesse da dichiarare.

Parole chiave: rufinamide, Lennox-Gastaut, terapia in *add-on*, bambini.

Riferimento bibliografico

Kim SH et al. Rufinamide efficacy and safety in children aged 1–4 years with Lennox–Gastaut syndrome. *Brain Dev* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.07.020>

Efficacia e sicurezza di adalimumab nel trattamento della colite ulcerosa in pazienti ambulatoriali. Studio multicentrico osservazionale nei centri di studio delle malattie infiammatorie croniche intestinali

A cura del Dott. Luca Gallelli

La rettocolite ulcerosa (RCU) è una malattia cronica tipica dei paesi sviluppati del mondo e correlata ad un'interazione tra fattori genetici e ambientali; poiché in tale patologia il TNF-alfa gioca un ruolo patogenetico centrale, la terapia farmacologica si basa su diversi farmaci, soprattutto di natura biologica, in grado di bloccare il recettore per il TNF-alfa. Tra i farmaci biologici utilizzati, l'adalimumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha un effetto antagonista sui recettori del TNF-alfa.

Scopo del lavoro è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con adalimumab (ADA) in pazienti con RCU seguiti ambulatorialmente in vari centri italiani.

È stato effettuato uno studio retrospettivo su un gruppo di pazienti ambulatoriali affetti da RCU non responsivi ai trattamenti standard e trattati con adalimumab presso 14 centri italiani dal 1 maggio 2014 al 31 dicembre 2017. Lo studio ha incluso uomini e donne con età ≥ 18 anni, una diagnosi consolidata di RCU secondo i criteri endoscopici e istologici standard. L'estensione della malattia era valutata secondo la classificazione di Montreal, mentre la gravità è stata classificata secondo il punteggio di Mayo. Tutti i pazienti dovevano avere una malattia attiva, definita come un punteggio Mayo ≥ 3 punti. Un database condiviso è stato utilizzato per raccogliere i dati demografici e clinici. I dati raccolti al momento dell'arruolamento erano sesso, età a diagnosi, abitudine al fumo, estensione e durata della malattia, precedenti terapie immunosoppressive e a base di anti-TNF α , farmaci concomitanti, valori di proteina C-reattiva (CRP) e Calprotectin (FC) fecale, Mayo score e Mayo subscore per endoscopia. I pazienti sono stati valutati clinicamente all'ingresso e dopo 2, 3, 6, mesi e dopo ogni 6 mesi. Tutti i pazienti erano eleggibili per l'iniezione di ADA dopo l'esclusione di infezione da HBV, citomegalovirus o tubercolosi. La dose di induzione di ADA è stata di 160 mg alla settimana 0, 80 mg a settimana 2 e poi 40 mg ogni 2 settimane. La necessità di interrompere il trattamento è stata lasciata al giudizio del personale medico, così come i farmaci concomitanti incluso orale e aminosalicilati topici, steroidi e immunosoppressori.

L'endpoint primario è stata l'induzione della remissione clinica della RCU, definito come punteggio parziale Mayo 2 a 3 mesi, e mantenimento della remissione clinica al follow-up. Gli endpoint secondari sono stati, invece, la risposta clinica, definita come riduzione di almeno 2 punti nel punteggio parziale Mayo durante il follow-up, raggiungimento della guarigione della mucosa definita come sottoscala di Mayo per endoscopia 1, durante il follow-up, prevenzione della colectomia.

Nel periodo di studio sono stati arruolati 107 pazienti, di cui 102 hanno completato il follow-up a 3 mesi (95,3%) e 56 (54,9%) hanno raggiunto la remissione clinica. Durante un follow-up mediano (intervallo di confidenza al 95% [CI]) di 18 (12-24) mesi, il 56,6% dei pazienti era in remissione clinica. La risposta clinica è stata raggiunta nell'89,2% dei casi. La guarigione della mucosa è stata raggiunta in 66 pazienti (76,7%) e la colectomia è avvenuta in 3 (2,8%) pazienti. Sia la proteina C-reattiva che i valori di calprotectina fecale sono diminuiti significativamente durante il follow-up. La sospensione del trattamento con steroidi si è verificata in 67 pazienti (66,7%) e l'escalation della dose di ADA è stata adottata in 9 (16,1%)

pazienti nella fase di remissione. Solo un paziente ha presentato lo sviluppo di leucopenia durante il follow-up a 24 mesi che ha richiesto la sospensione del trattamento.

Questa prima esperienza italiana ha mostrato che la terapia a base di adalimumab è sicura ed efficace nell'induzione e mantenimento della remissione in pazienti ambulatoriali affetti da RCU.

Lo studio presenta una serie di limiti, che includono la natura retrospettiva dello stesso (che non consente di arruolare pazienti con lo stesso tempo di follow-up, sia esso clinico ed endoscopico) e l'arruolamento dei soli pazienti ambulatoriali con patologia di grado lieve-moderato (che può aver condotto ad un bias di selezione e aver influenzato, dunque, i risultati finali). Pertanto, sebbene incoraggianti, i risultati del presente studio necessitano di essere confermati da studi prospettici.

Parole chiave: studio retrospettivo, colite ulcerosa, adalimumab, pazienti ambulatoriali

Conflitto di interessi:

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi

Riferimentibibliografici

Tursi et al. Effectiveness and safety of adalimumab to treat outpatient ulcerative colitis A real-life multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers. Medicine (2018) 97:34(e11897).

Studio prospettico sull'impiego di brentuximab vedotin nel trattamento di pazienti con linfoma Hodgkin recidivante/ refrattario che non possono ricevere trapianto di cellule staminali o multi-chemioterapia

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il linfoma di Hodgkin (HL) è una neoplasia delle cellule B non comune che rappresenta circa l'11% di tutti i linfomi. Attualmente si prevede che più dell'80% dei nuovi casi diagnosticati di HL saranno curati con multi-chemioterapia con o senza radioterapia; comunque il 5-10% dei pazienti non risponde alla terapia e il 10-30% presenta recidiva dopo aver ottenuto una risposta completa (CR). La terapia standard per il trattamento di pazienti con HL recidivante/refrattario è chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali (ASCT); comunque la recidiva si presenta in più della metà dei pazienti generalmente entro il primo anno. Un certo numero di pazienti non sono considerati candidati eleggibili per la ASCT a causa di refrattarietà alla chemioterapia, per l'età avanzata o per la presenza di comorbidità. Questi pazienti hanno una prognosi estremamente infausta e la malattia è considerata incurabile. Il brentuximab vedotin è un anticorpo farmaco-coniugato diretto contro il CD30, un antigene presente sulla superficie delle cellule neoplastiche HL Reed-Sternberg. Nello specifico il farmaco si lega covalentemente con un agente antimicrotubulare monometilauristatina E e il legame specifico all'antigene tumorale determina incorporazione e liberazione intracellulare del principio attivo. Sono disponibili pochi dati sull'efficacia/sicurezza del brentuximab vedotin in pazienti con linfoma Hodgkin recidivante/ refrattario. Questo studio di fase IV, a braccio singolo, multicentrico è il primo studio prospettico finalizzato alla valutazione dell'efficacia/sicurezza come singolo agente del brentuximab vedotin in pazienti con linfoma Hodgkin CD30-positivo recidivante/ refrattario che non possono ricevere trapianto di cellule staminali o multi-chemioterapia.

Scopo di questo studio multicentrico di di fase IV è stato quello di valutare l'efficacia/sicurezza del brentuximab vedotin, come singolo agente, in pazienti con linfoma Hodgkin CD30-positivo recidivante/refrattario che non possono ricevere trapianto di cellule staminali o multi-chemioterapia.

I pazienti eleggibili (≥ 18 anni) presentavano linfoma di Hodgkin istologicamente confermato CD30-positivo recidivante/refrattario, una precedente storia di ≥ 1 precedente regime chemioterapico sistemico e non erano considerati eleggibili per un regime multi-chemioterapico/SCT al momento del reclutamento. Altri criteri di eleggibilità includevano: Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) di 0-1, malattia misurabile ($\geq 1,5$ cm) valutata mediante tomografia computerizzata nonché adeguate funzioni ematiche/epatiche/renali. Lo studio di fase IV, a braccio singolo, globale, multicentrico è stato condotto in 18 siti di 7 diversi Paesi: Repubblica Ceca, Germania, Malesia, Polonia, Spagna, Thailandia e Turchia. Questo studio è stato condotto come parte di una richiesta di post-autorizzazione da parte dell'Unione Europea. Sono stati arruolati 60 pazienti tra marzo 2014 e marzo 2015. La maggioranza dei pazienti erano maschi (60%) e con malattia allo stadio III/IV (57%). L'età media era di 32 anni (range, 18-75), con 55 pazienti (92%) con età < 65 anni. I pazienti ricevevano brentuximab vedotin 1,8 mg/kg per via intravenosa una volta ogni 3 settimane per un massimo di 16 cicli o fino a progressione della malattia (PD) o tossicità inaccettabile. I pazienti con risposta completa (CR), risposta parziale (PR) o malattia stabile (SD) ricevevano un minimo di otto cicli. I pazienti con una risposta oggettiva (CR o PR) e che diventavano eleggibili per trapianto di cellule staminali (SCT) interrompevano i cicli di brentuximab vedotin (dopo 4 cicli) e iniziavano SCT. L'endpoint primario era il grado di risposta globale (ORR). Gli endpoint secondari erano la durata della risposta (DOR), la progressione-libera da malattia (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza. Tutti i 60 pazienti dovevano interrompere il trattamento per le seguenti motivazioni: PD (55%), inizio di SCT (15%), completamento dei 16 cicli di terapia (13%), TEAE, ritiro dei pazienti (5%) e non adesione al protocollo (2%). Dei 41 pazienti che sviluppavano PD dopo terapia con brentuximab vedotin, 18 ricevevano chemioterapia più SCT, e 4 pazienti ricevevano chemioterapia più SCT più radioterapia. Trentasei pazienti rimanevano in follow-up dopo trattamento. I risultati ottenuti sono i seguenti: la ORR era pari al (95% CI, 37-63%); il 12% raggiungeva una CR (95% CI, 5-23%). Inoltre, si osservava una riduzione del tumore nel 91% dei pazienti. La mediana per la DOR era di 4,6 mesi e la durata mediana della CR era pari a 6,1 mesi. Dopo una mediana di follow-up di 6,9 e 16,6 mesi, la PFS mediana e OS mediana erano di 4,8 mesi (95% CI, 3,0-5,3) e non raggiunta, rispettivamente; il grado di OS stimato era dell'86% a 12 mesi. Dei 60 pazienti che non erano considerati eleggibili per SCT/multi-chemioterapia al momento del reclutamento nello studio, 28 (47%) lo diventavano dopo una mediana di 7 cicli di brentuximab vedotin (range, 4-16). Dieci dei 28 pazienti interrompevano il trattamento in studio per ricevere subito un trapianto di cellule staminali. Gli eventi avversi più comuni ($\geq 10\%$) erano: neuropatia periferica (35%), piressia (18%), diarrea e neutropenia (ciascuna per il 10%).

Conclusione: Questo studio ha dimostrato che brentuximab vedotin possiede notevole attività associata ad un profilo di sicurezza consistente con tossicità note. Esso pertanto può costituire una terapia ponte per il trapianto di cellule staminali, consentendo ai pazienti ad alto rischio, che ottengono risposte sub-ottimali alla chemioterapia/radioterapia, di ricevere un trapianto di cellule staminali potenzialmente curativo.

Riferimento bibliografico: Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy

Jan Walewski, Andrzej Hellmann, Noppadol Siritanaratkul, Guner Hayri Ozsan, Muhit Ozcan, Suporn Chuncharunee, Ai Sim Goh, Wojciech Jurczak, Jan Koren, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Bingxia Wang, Shalini Singh, Dirk Huebner, Andreas Engert, Bastian von Tresckow

2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd doi: 10.1111/bjh.15539

Conflitto di interessi: JW reports honoraria from Roche, Millennium Pharmaceuticals, Inc., Celgene, Servier, Gilead Sciences, and Janssen-Cilag; consulting or advisory role with Roche, Millennium Pharmaceuticals, Inc., Janssen-Cilag, and Celgene; research funding from Roche, Mundipharma, Celgene, Genentech, Seattle Genetics, Inc., GlaxoSmithKline/Novartis, Gilead Sciences, Bayer/Onyx, Pfizer, Boehringer Ingelheim and Celltrion; travel expenses from Roche, Millennium Pharmaceuticals, Inc. and Gilead Sciences. AH reports travel, accommodation, expenses from Novartis, Bristol-Myers Squibb and Servier. NS reports research funding from Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. GHO reports honoraria from Roche, Novartis and Janssen; consulting or advisory role with Celgene and Alexion; research funding from Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited and MSD Pharmaceuticals.

MO reports honoraria from Janssen, Bristol-Myers Squibb, and Roche; consulting or advisory role with Janssen; research funding from Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, Janssen, Novartis, Bayer, and Roche; and travel, accommodation, expenses from Novartis, Roche, Bristol-Myers Squibb, Millennium Pharmaceuticals, Inc., Sanofi and Gilead Sciences. SC reports research funding from Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. ASG declares no conflict of interest. WJ reports consulting or advisory role from AbbVie, Janssen, Roche. Sandoz-Novartis and Millennium Pharmaceuticals, Inc.; speakers' bureau from Roche and Mundipharma; and research funding from AbbVie, Janssen, Roche, Sandoz-Novartis, Gilead Sciences, Pfizer and Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. JK declares no conflict of interest. EPK reports honoraria from Roche and travel, accommodation, expenses from Roche, Sandoz-Novartis and Sanofi. BW reports employment from Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. SS reports employment from Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. DH reports employment from Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited and stock ownership from Takeda Pharmaceutical Company Limited. AE reports honoraria and consulting/advisory role from Millennium Pharmaceuticals, Inc., Affimed, Novartis and Bristol-Myers Squibb; research funding from Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, Affimed, and Bristol-Myers Squibb. BvT reports honoraria from Novartis, Millennium Pharmaceuticals, Inc., Takeda GmbH, Amgen, and Celgene; consulting or advisory role with Novartis, MSD Pharmaceuticals, Millennium Pharmaceuticals, Inc., and Takeda Pharmaceuticals International, Inc.; research funding from Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, Novartis, and MSD Pharmaceuticals; and travel, accommodation, expenses from Millennium Pharmaceuticals, Inc., Takeda GmbH, Novartis and Bristol-Myers Squibb.

Studio di fase 2 sull'utilizzo di ibudilast nella sclerosi multipla progressiva

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Sebbene siano state approvate più di una dozzina di terapie per il trattamento delle forme recidivanti di sclerosi multipla, solo l'anticorpo monoclonale ocrelizumab ed il mitoxantrone sono approvati per la forma di sclerosi multipla progressiva. L'ibudilast è una piccola molecola disponibile in Asia per il trattamento dell'asma e delle vertigini post-ictus.

Ibudilast è un agente antinfiammatorio e neuroprotettivo, formulato sotto forma di capsule per via orale o soluzione/gocce per somministrazione oftalmica. Le capsule sono indicate per il trattamento dell'asma ed il miglioramento delle vertigini dovute a disturbi cronici circolatori cerebrali associati a infarto cerebrale mentre la soluzione oftalmica è utilizzata nel trattamento della congiuntivite allergica. Inoltre, l'ibudilast può attraversare la barriera emato-encefalica, potenzialmente con effetti nel sistema nervoso centrale. È in fase di sviluppo clinico per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (SLA), sclerosi multipla progressiva primaria e secondaria, dipendenza da alcol, sindrome d'astinenza da oppio, dipendenza da metanfetamina (tossicodipendenza), mielopatia degenerativa del collo dell'utero, neuropatia periferica indotta da chemioterapia e leucodistrofia cellulare globosa (Malattia di Krabbe). Ibudilast è prevalentemente un inibitore della PDE4 (fosfodiesterasi). È un inibitore selettivo del fattore inibitorio della migrazione dei macrofagi (MIF) e delle fosfodiesterasi PDE4 e PDE10. L'ibudilast sopprime anche la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-1beta, TNF ed aumenta la produzione di citochine anti-infiammatorie come IL-4, IL-10.

I livelli di MIF e del recettore toll-like 4 sono aumentati nel liquido cerebrospinale (CSF) dei pazienti con sclerosi multipla progressiva, generando risposte infiammatorie nel sistema nervoso centrale. In uno studio di fase 2 che ha reclutato pazienti con sclerosi multipla recidivante, l'ibudilast alla dose di 30-60 mg al giorno non ha prevenuto lo sviluppo di nuove lesioni valutabili con la risonanza magnetica (MRI), ma ha rallentato la progressione dell'atrofia cerebrale in modo dose-dipendente e diminuito la proporzione di zone gadolinio captanti con miglioramento delle lesioni visualizzabili in immagini pesate in T1.

Uno degli scopi principali nel trattamento della sclerosi multipla progressiva è di rallentare la progressione del danno neurologico, che deriva dalla lesione permanente del tessuto nervoso. Una misura ampiamente utilizzata di danno tissutale permanente nella sclerosi multipla è il grado di atrofia cerebrale.

In questo articolo sono riportati i risultati di uno studio di fase 2, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli che ha valutato l'attività e la sicurezza di ibudilast rispetto al placebo nella sclerosi multipla progressiva.

Il trial è stato condotto dal Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (NeuroNEXT), che è sponsorizzato dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Il protocollo è stato progettato da un gruppo di lavoro specifico e gestito da un comitato direttivo, un centro di coordinamento clinico ed un centro di coordinamento dei dati. La supervisione sulla sicurezza è stata fornita da un monitoraggio medico indipendente, con la scheda di monitoraggio dati e sicurezza NINDS e dal comitato di revisione istituzionale centrale del Neuro-NEXT.

I criteri di inclusione includevano un'età compresa tra 21 e 65 anni; diagnosi di sclerosi multipla progressiva primaria o secondaria secondo i criteri del panel internazionale del 2010; lesioni tipiche della sclerosi multipla alla risonanza magnetica secondo i criteri di Swanton, che richiedono almeno una lesione demielinizzante in due o più delle seguenti regioni: periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale (tronco encefalico e cervelletto) e midollo spinale; un punteggio della scala Expanded Disability Status Scale (EDSS) compreso tra 3.0-6.5 (intervallo, da 0 a 10 con incrementi di 0.5 punti, con punteggi più alti che indicano più disabilità); e evidenza clinica nella cartella clinica della progressione della disabilità nei 2 anni precedenti, come misurato da un aumento del punteggio EDSS di almeno 0,5 punti, un aumento del tempo necessario per eseguire 25 piedi (7,6 m) di camminata cronometrata di almeno il 20%. Era consentito il trattamento concomitante con interferone beta-1 o glatiramer acetato.

I criteri chiave di esclusione erano la presenza di una recidiva clinica o l'uso del trattamento sistemico con glucocorticoidi entro 3 mesi prima dello screening; uso concomitante di terapie immunomodulanti diverse dall'interferone beta-1 o glatiramer acetato; uso corrente di farmaci con potenziali interazioni farmaco-farmaco con l'ibudilast, compresi quelli che potrebbero prolungare l'intervallo QT; depressione moderata-grave, come indicato da un punteggio pari a 9 o superiore della scala Beck Depression Inventory-Fast Screen (intervallo da 0 a 21); e l'incapacità di mantenersi sufficientemente immobili in uno scanner MRI per ottenere immagini di alta qualità.

I pazienti reclutati in 28 siti clinici sono stati assegnati in modo casuale (in un rapporto 1: 1) a ricevere ibudilast ad una dose fino a 100 mg per os (10 capsule da 10 mg) al giorno o placebo per 96 settimane.

Dopo un periodo iniziale di 2 settimane con terapia basata su 60 mg di ibudilast o placebo, la dose è stata aumentata a 100 mg di ibudilast nel gruppo trattato. La correzione della dose per gli effetti avversi quali nausea, diarrea e vertigini a 60 mg, 80 mg o 100 mg di ibudilast o placebo equivalenti al giorno è stata consentita a discrezione dello sperimentatore fino all'ottava settimana, dopo di che i pazienti hanno mantenuto la dose giornaliera raggiunta nel regime di prova. Le visite di sicurezza venivano effettuate ogni 4 settimane fino alla settimana 12, quindi ogni 12 settimane fino alla settimana 96. L'aderenza al regime di prova è stata valutata interrogando i pazienti e contando le pillole alle visite cliniche. La disabilità clinica secondo il punteggio EDSS è stata valutata ogni 24 settimane, momento in cui sono state eseguite anche la risonanza magnetica e la tomografia a coerenza ottica.

La randomizzazione è stata stratificata in base al tipo di malattia (sclerosi multipla progressiva primaria o secondaria) ed all'uso concomitante di immuno-terapia modulante.

L'endpoint primario era il tasso di atrofia cerebrale. La sicurezza è stata determinata dagli investigatori che hanno riportato eventi avversi ed eventi avversi gravi. Gli eventi avversi gravi sono stati anche esaminati da un medico indipendente. I principali end point secondari erano la distruzione del tessuto nervoso, misurata dal cambiamento nelle sezioni piramidali della materia bianca sul tensore di diffusione; il cambiamento del rapporto di trasferimento della magnetizzazione nel tessuto cerebrale normale-apparente; il cambiamento dello spessore dello strato di fibre nervose retiniche sulla tomografia a coerenza ottica ed il tasso di atrofia corticale.

Ulteriori endpoint secondari comprendevano la progressione della disabilità misurata dal punteggio EDSS.

Le analisi di efficacia sono state valutate su dati provenienti dalla popolazione intention-to-treat modificata, che è stata definita come tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione che hanno ricevuto almeno una dose di un regime di prova e hanno avuto almeno una valutazione di efficacia dopo il basale. Le analisi di sicurezza sono state eseguite sui dati di tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di uno dei regimi di prova.

La sicurezza e il profilo degli effetti collaterali sono stati valutati con l'uso di modelli di regressione logistica e di Poisson che sono stati aggiustati per il tipo di malattia e l'uso concomitante o non uso della terapia immunomodulante. Le differenze tra gruppi nelle caratteristiche di base sono state analizzate con il test t di Student o il test di Wilcoxon per variabili continue ed il test del chi quadrato o test esatto di Fisher per le variabili nominali.

Di 255 pazienti sottoposti a randomizzazione, 129 sono stati assegnati a ricevere ibudilast e 126 placebo. Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale erano simili nei due gruppi di studio, tranne che il gruppo ibudilast era più giovane e presentava una diffusività trasversale più bassa. Un totale di 8 pazienti (6%) trattati con ibudilast e 3 (2%) trattati con placebo si sono ritirati dallo studio senza effettuare almeno una scansione MRI post baseline per la valutazione d'efficacia e non sono stati inclusi nella popolazione intention-to-treat modificata definita dal protocollo. In totale dunque sono stati inclusi nelle analisi d'imaging secondario e principale 244 pazienti (121 trattati con ibudilast e 123 nel gruppo placebo). Dopo i 2 mesi iniziali del periodo di intervento è stato raggiunto un dosaggio target completo (10 capsule al giorno) in 112 dei 121 pazienti (93%) nel gruppo ibudilast e 120 dei 122 pazienti (98%) nel gruppo placebo. Un totale di 108 su 129 pazienti (84%) nel gruppo trattato con ibudilast e 112 su 126 pazienti (89%) nel gruppo placebo hanno completato lo studio di 96 settimane.

Il tasso stimato di variazione della frazione cerebrale parenchimale era di -0,0010 all'anno con ibudilast (intervallo di confidenza al 95% [CI], da -0,0016 a -0,0004) e -0,0019 all'anno con placebo (IC 95%, -0,0025 -0,0013). Ciò rappresentava una differenza assoluta di 0,0009 all'anno (IC 95%, da 0,00004 a 0,0017, $P=0,04$), o una perdita di circa 2,5 ml di tessuto cerebrale inferiore con ibudilast rispetto al placebo su un periodo di 96 settimane (una differenza relativa del 48%). L'analisi per-protocollo dell'endpoint primario è stata coerente con l'analisi primaria ($P=0,03$), così come un'analisi di sensibilità con aggiustamento per età al basale ($P=0,03$).

L'hazard ratio valutante la progressione della disabilità dopo 20 settimane (misurata dal punteggio EDSS) con ibudilast rispetto al placebo è stato di 0,74, con un intervallo di confidenza del 95% che però ha superato l'1.

Hanno riportato un evento avverso il 92% dei pazienti trattati con ibudilast e l'88% dei pazienti trattati con placebo ($P=0,26$). Gli eventi avversi con una maggiore incidenza nel gruppo ibudilast rispetto al gruppo placebo ($P\leq 0,10$) sono stati la presenza di sintomi gastrointestinali (nausea, diarrea, dolore addominale e vomito) e la depressione. La frequenza di mal di testa (numero totale di cefalee per unità di tempo) era più alta nel gruppo trattato con ibudilast rispetto al gruppo placebo ($P=0,09$), anche se non significativamente. Non c'è stata alcuna differenza significativa nelle percentuali o tipi di infezioni tra i due gruppi. Hanno riportato un evento avverso grave il 16% dei trattati con ibudilast e il 19% dei placebo ($P=0,46$).

Si sono ritirati dallo studio il 16% dei trattati con ibudilast e l'11% del gruppo placebo ($P=0,24$). Di questi si sono ritirati per eventi avversi l'8% ed il 4% rispettivamente ($P=0,21$). Un totale di 71 pazienti ha interrotto lo studio prima della valutazione finale (30% nel gruppo ibudilast e nel 25% nel gruppo placebo, $P=0,39$).

In questo studio di fase 2 che ha coinvolto pazienti con sclerosi multipla progressiva per 96 settimane, l'utilizzo di ibudilast è stato associato ad una progressione più lenta dell'atrofia cerebrale rispetto al placebo, ma è stato associato a più alti tassi di effetti collaterali gastrointestinali, mal di testa e depressione.

Sebbene gli studi clinici sulla sclerosi multipla utilizzino una varietà di metodi per misurare l'atrofia cerebrale, la riduzione del 48% nella progressione dell'atrofia cerebrale con ibudilast mostrata nella sperimentazione attuale può essere ampiamente confrontata con i risultati di altri studi nella sclerosi multipla progressiva. Per esempio, altri studi avevano mostrato un 17,5% di rallentamento dell'atrofia cerebrale con ocrelizumab, 15% di rallentamento con siponimod, e 43% di rallentamento con simvastatina. Poiché l'attuale studio non ha

confrontato l'ibudilast con questi farmaci, non si possono trarre conclusioni sugli effetti relativi all'atrofia cerebrale.

L'effetto clinico del rallentamento della progressione dell'atrofia cerebrale nella sclerosi multipla progressiva non è ben compreso, il che rende la rilevanza clinica dei risultati ottenuti difficilmente valutabile. Il declino nella progressione della disabilità è stato simile nei due gruppi per il periodo di 96 settimane valutato nella sperimentazione descritta. Sono necessari ulteriori studi per identificare se l'effetto sull'atrofia cerebrale è riproducibile ed associato alla progressione rallentata della disabilità neurologica.

Parole chiave:

Sclerosi Multipla Progressiva, Studio Clinico, Ibudilast, Efficacia, Sicurezza.

Conflitto di interessi:

Lo studio è stato reso possibile da vari grants di ricerca forniti alle istituzioni partecipanti ed in particolare derivanti dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (U01NS082329), dalla National Multiple Sclerosis Society (RG 4778-A-6) e da MediciNova Inc (società che si occupa dello sviluppo clinico dell'ibudilast) ed il relativo contratto con il National Institutes of Health (NIH).

Gli autori hanno segnalato alla rivista potenziali conflitti d'interesse con lo studio eseguito.

Riferimenti bibliografici:

R.J. Fox, C.S. Coffey, R. Conwit, M.E. Cudkowicz, T. Gleason, A. Goodman, E.C. Klawiter, K. Matsuda, M. McGovern, R.T. Naismith, A. Ashokkumar, J. Barnes, D. Ecklund, E. Klingner, M. Koepp, J.D. Long, S. Natarajan, B. Thornell, J. Yankey, R.A. Bermel, J.P. Debbins, X. Huang, P. Jagodnik, M.J. Lowe, K. Nakamura, S. Narayanan, K.E. Sakaie, B. Thoomukuntla, X. Zhou, S. Krieger, E. Alvarez, M. Apperson, K. Bashir, B.A. Cohen, P.K. Coyle, S. Delgado, L.D. Dewitt, A. Flores, B.S. Giesser, M.D. Goldman, B. Jubelt, N. Lava, S.G. Lynch, H. Moses, D. Ontaneda, J.S. Perumal, M. Racke, P. Repovic, C.S. Riley, C. Severson, S. Shinnar, V. Suski, B. Weinstock-Guttman, V. Yadav, and A. Zabeti,, NN102/SPRINT-MS Trial Investigators

Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis

N Engl J Med 2018;379:846-55. DOI: 10.1056/NEJMoa1803583

Efficacia e sicurezza della medicina cinese nel trattamento delle esacerbazioni di BPCO

A cura della Dott.ssa Lara Testai

La broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) è una patologia polmonare caratterizzata da progressiva e persistente limitazione di aria e anormale risposta infiammatoria, nell'evoluzione della patologia si può manifestare un'acuta esacerbazione della BPCO (AEBPCO), che quando molto frequente può essere responsabile di un aumento del tasso di mortalità. Il trattamento farmacologico di prima scelta è rappresentato dall'inalazione di broncodilatatori, tuttavia recenti evidenze suggeriscono che il ricorso alla medicina tradizionale cinese (MTC) può essere efficace per alleviare i sintomi clinici, migliorare la funzionalità polmonare e la risposta infiammatoria, accorciando e riducendo la frequenza delle esacerbazioni acute e dunque migliorando la qualità della vita dei pazienti.

Gli autori di questo lavoro hanno eseguito un network meta-analysis (NetMa), allo scopo di confrontare i vari tipi di interventi finalizzati per il trattamento della AEBPCO, nell'ottica di comprendere l'efficacia e sicurezza dei preparati derivanti dalla MTC.

A tal proposito sono stati presi in considerazione due tipologie di outcomes maggiormente considerati nei trial clinici: il primario, relativo all'efficacia clinica, riporta la percentuale di pazienti rispondenti positivamente al trattamento con iniezioni di MTC, il secondario considera parametri indicativi di funzionalità polmonare, quali ossigenazione del sangue, volume di aria espirata e markers infiammatori.

Sono stati inclusi nel NetMa 155 trial clinici randomizzati, in cui è riportato l'impiego di 12 diverse preparazioni della MTC. Dall'analisi fatta emerge che l'associazione tra la terapia convenzionale (WM) e Danhong injection (DH), caratterizzata da *Salviae Miltiorrhizae Radix et*

Rhizoma, Carthami Flos, mostra il maggiore interesse clinico, in quanto nei 13 trial clinici in cui viene impiegata si ha un'elevata e significativa percentuale di successo. Analogamente anche l'associazione della WM con la Huangqi injection (HQ), contenete Astragali Radix, mostra di contribuire al miglioramento dell'outcome primario, ma anche all'incremento del volume di aria espirata. Altre associazioni della WM con Xixinnao injection (XXN), contenente Asarone e Reduning injection (RDN), caratterizzata dalla presenza di Artemisiae Annuae Herba, Lonicerae Japonicae Flos, Gardznize Fructus, sebbene migliorino i parametri di funzionalità respiratoria, ovvero l'ossigenazione del sangue e la potenza espiratoria, tuttavia non mostrano una significativa efficacia clinica.

Tale evidenza ci porta prima di tutto a riflettere sull'impiego indiscriminato di queste preparazioni, suggerendoci invece che dovrebbero essere scelte in modo più consapevole, sulla base dell'obiettivo terapeutico.

Inoltre l'analisi del profilo di sicurezza di questi preparati mette in evidenza l'assenza di una valutazione di tossicità nel 58,71% dei trial clinici, sicuramente in futuro dovrà essere condotta una valutazione più accurata delle possibili reazioni avverse. Infatti solo nel 40,63% degli studi inclusi nella NetMa viene valutato adeguatamente il profilo di sicurezza dei preparati impiegati. Gli eventi avversi più frequenti sono arrossamento con DH, in linea con la letteratura disponibile; prurito, rash cutanei, congestione e disturbi gastro-intestinali sono generalmente riportati per le 12 preparazioni della MTC.

L'associazione DH+WM è la migliore per il trattamento delle AEBPCO, sia considerando l'outcome primario che il secondario e gli autori concludono che, confrontata con le altre abitualmente impiegate nella gestione di questa patologia, essa è superiore. Tuttavia è doveroso sottolineare che i risultati sono favorevoli quando la MTC è di supporto alla WM, in monoterapia non si osservano evidenze significative.

Infine la più grossa limitazione è rappresentata dalla impossibilità di eseguire un'accurata valutazione del profilo di sicurezza, visto che in oltre la metà degli studi essa è mancante.

La valutazione di eventuali eventi avversi e del profilo di tossicità di preparati di origine naturale rappresenta infatti uno step fondamentale nell'ottica di avvalorare ogni incoraggiante risultato preclinico e clinico.

Parole chiave: BPCO, broncopneumopatia cronico-obstruttiva, esacerbazioni acute di BPCO (AEBPCO), medicina tradizionale cinese (MTC).

Autori: Duan X, Wu J, Huang X, Wang K, Zhao Y, Zhang D, Liu X, Zhang X. Comparative efficacy of chinese herbal injections for treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2018.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Uno studio cross-over randomizzato, in aperto, a visita singola, per simulare la somministrazione di tre farmaci con Ellipta, rispetto alle combinazioni a inalatore doppio in pazienti con BPCO

A cura della Dott.ssa Debora Collotta

La BPCO è una crescente causa di morbilità e mortalità a livello mondiale, tuttavia è sia prevenibile che curabile. La terapia farmacologica di mantenimento aiuta a ridurre l'insorgenza dei sintomi così come la gravità delle riacutizzazioni e a migliorare lo stato di salute e la tolleranza all'esercizio fisico. La maggior parte delle terapie di mantenimento per la BPCO prevede broncodilatatori (farmaci antimuscarinici, β_2 -agonisti, metilxaninina) o agenti anti-infiammatori (corticosteroidi) somministrati tramite un dispositivo inalatore. Le combinazioni a dose fissa con due farmaci, in un singolo inalatore, sono ampiamente utilizzate e la tripla terapia con corticosteroidi inalatorio (ICS)/ β -agonista a lunga durata d'azione (LABA) e antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) in un singolo inalatore sta diventando

sempre più comune, fornendo una migliore aderenza alla terapia rispetto all'uso di più inalatori. Sicuramente istruire i pazienti sull'uso corretto dell'inalatore è fondamentale, dal momento che errori nella tecnica di inalazione sono associati a peggiori esiti della malattia. Lo sviluppo di inalatori combinati a dose fissa che erogano più farmaci in un singolo inalatore riesce a ridurre gli errori e semplificare il trattamento, migliorandone l'aderenza.

Il presente studio, randomizzato, multicentrico (5 centri nel Regno Unito e nei Paesi Bassi), in aperto, con dispositivo placebo, crossover con un disegno a blocco completo 2x2, ha valutato i potenziali benefici derivanti dall'utilizzo di un singolo inalatore di polvere secca Ellipta (DPI) progettato per l'erogazione di combinazioni a dose fissa di farmaci per via inalatoria (combinazioni di un LABA e un ICS (ICS/LABA); un LAMA e un LABA (LAMA/LABA); una tripla terapia ICS/LAMA/LABA) rispetto a due combinazioni di inalatori comunemente usati (Diskus + HandiHaler e Turbuhaler + HandiHaler), per fornire una terapia di mantenimento tripla in pazienti con BPCO.

I pazienti in cura con farmaci per BPCO per inalazione sono stati arruolati dal 30 dicembre 2016 al 19 giugno 2017. Lo studio comprende due sottostudi: Ellipta vs Diskus + HandiHaler (1) o Turbuhaler + HandiHaler (2). Per ciascun inalatore fornito, i pazienti sono stati invitati a leggerne il foglio illustrativo (PIL) ed a utilizzare i dispositivi mentre venivano osservati da un operatore sanitario (HCP) che era stato addestrato all'uso di tutti gli inalatori. L'HCP ha valutato gli errori degli utenti (errori critici [errori che potrebbero provocare l'inalazione di farmaci o la riduzione significativa dei farmaci] e errori generali). In caso di errori, l'HCP forniva istruzioni e il processo poteva essere ripetuto, ma non erano permessi più di tre tentativi.

La preferenza per inalatore è stata valutata utilizzando un questionario dopo che tutti gli inalatori sono stati provati. Per evitare errori di risposta, la sequenza in cui ogni inalatore è stato menzionato nel questionario è stata randomizzata.

L'età media dei pazienti era di 65 anni e il 52% era di sesso maschile, fumatori o con una storia precedente di fumo. Circa un terzo ha avuto una storia di 10 anni di BPCO, secondo i criteri *European Respiratory Society/American Thoracic Society*. I pazienti eleggibili stavano ricevendo terapia di mantenimento con un ICS a dose fissa/inalatore combinato LABA con o senza terapia LAMA concomitante, durante le 4 settimane precedenti. Sono stati inoltre autorizzati farmaci di salvataggio a breve durata d'azione. In particolare tutti tranne due soggetti stavano ricevendo ICS/LABA a dose fissa all'ingresso nello studio (99%); ~ Il 40% dei pazienti ha ricevuto LAMA da un dispositivo diverso da HandiHaler.

Un solo paziente nel sottostudio 2 ha ritirato il consenso prima della visita di studio. Lo studio ha escluso i pazienti con una diagnosi attuale di asma e pazienti con esperienza recente (entro 2 anni) dell'inalatore Ellipta, qualsiasi inalatore a capsula, inalatore Diskus (sottostudio 1) o Turbuhaler (sottostudio 2). Lo studio ha inoltre escluso i pazienti con una storia di abuso di alcol o droghe e allergia a qualsiasi componente dell'inalatore. Sono stati esclusi dallo studio anche i pazienti che non erano in grado di leggere.

Tutti gli inalatori erano senza marchio e contenevano solo placebo. L'assegnazione casuale della sequenza del trattamento e la sequenza del questionario post-trattamento sono state effettuate utilizzando un sistema di risposta web interattivo. Tutti gli *screening*, i trattamenti e le valutazioni si sono svolti durante la stessa visita di 1 giorno.

Il numero di istruzioni dell'HCP (0, 1 o 2) necessarie per dimostrare l'uso corretto dell'inalatore è stato analizzato utilizzando il test Wilcoxon e il tempo totale impiegato per dimostrare l'uso corretto dell'inalatore è stato analizzato utilizzando i metodi di Kaplan-Meier. La preferenza di trattamento è stata analizzata utilizzando un test di Cochran-Mantel-Haenszel, regolato per la sequenza di inalatori.

Dopo aver letto il PIL, un numero significativamente inferiore di pazienti ha commesso errori critici con Ellipta rispetto a Diskus + HandiHaler (9% [7/80] vs 75% [60/80], rispettivamente; $P < 0.001$) o Turbuhaler + HandiHaler (9% [7 / 79] vs 73% [58/79], rispettivamente; $P < 0.001$). Anche il numero di pazienti che hanno commesso errori complessivi è risultato inferiore con Ellipta rispetto alle combinazioni di inalatori testate ($P < 0.001$ per ciascun sottostudio). La maggior parte dei pazienti non ha richiesto ulteriori istruzioni, oltre alla lettura

del PIL, per dimostrare l'uso corretto di Ellipta (76% e 78%, rispettivamente, nei sottostudi 1 e 2). La maggior parte dei pazienti che hanno ricevuto Diskus + HandiHaler (sottostudio 1) o Turbuhaler + HandiHaler (sottostudio 2) hanno richiesto istruzioni da un operatore sanitario in una (rispettivamente il 65% e il 59%, rispettivamente) o due (8% e 14% rispettivamente) occasioni prima di dimostrare l'uso corretto. In entrambi i sottostudi, un minor numero di pazienti che utilizzavano Ellipta (4% e 1%, rispettivamente) non è riuscito a dimostrare l'uso corretto dopo il terzo tentativo (seconda istruzione), rispetto a quelli che utilizzano Diskus + HandiHaler (8%) e Turbuhaler + HandiHaler (6%).

Il tempo di istruzione medio necessario per l'uso senza errori era più breve con Ellipta nei sottostudi 1 e 2 (rispettivamente 2.7 e 2.6 minuti) rispetto a entrambe le combinazioni (10.6 [Diskus + HandiHaler] e 11.3 minuti [Turbuhaler + HandiHaler], rispettivamente).

I pazienti hanno commesso errori più critici e generali con HandiHaler rispetto a qualsiasi altro inalatore. Tra i 19 pazienti che dimostrano un errore con Ellipta, l'errore critico più comune fatto è stato espirazione direttamente nel boccaglio (26.3% nel sottostudio 1; 41.2% in sottostudio 2). I 44 gli errori critici più comuni con Diskus sono stati la leva non respinta (61.4%), espirare direttamente nel boccaglio (15.9%) e non riuscire ad aprire la copertura (11.4%). Tra i 45 pazienti che hanno dimostrato un errore con Turbuhaler, gli errori critici più comuni sono stati la base non ruotata completamente all'indietro e in avanti (60.0%), non aver tenuto il dispositivo in posizione verticale durante la preparazione della dose (31.1%) ed aver espirato direttamente nel boccaglio (11.1%). Tra i 57 e 50 pazienti che hanno dimostrato un errore con HandiHaler nei sottostudi 1 e 2, rispettivamente, gli errori critici più frequenti sono stati riferiti alla capsula (75.4% e 66.0%) ed espirare direttamente nel boccaglio (7.0% e 12.0%).

Significativamente più pazienti hanno preferito Ellipta su Diskus + HandiHaler o Turbuhaler + HandiHaler per aver assunto il loro farmaco (81% vs 9% e 84% vs 4%, rispettivamente) e per il numero di passaggi per assumerlo (89% vs 8% e 91% vs 5%, rispettivamente). Complessivamente, il 4% dei pazienti non ha espresso una preferenza per inalatore in base al numero di passaggi necessari per assumere i farmaci.

Solo uno degli eventi avversi è stato riportato in questo studio, infatti nel sottostudio 1, un paziente ha subito una lacerazione (tagli su entrambi i pollici) durante l'apertura del blister *card packaging* delle capsule di HandiHaler del placebo.

Punti di forza dell'attuale studio includono l'uso di inalatori placebo, che possono aiutare ad eliminare i pregiudizi relativi agli effetti del farmaco e a concentrarsi sul disegno dell'inalatore stesso. Poiché lo studio è stato condotto in siti selezionati con infermieri addestrati per valutare la tecnica dell'inalatore, la variabilità è stata ridotta al minimo. Lo studio ha tentato di utilizzare liste di controllo standardizzate individualizzate per ciascun tipo di inalatore per ottimizzare la coerenza tra gli osservatori nell'identificazione degli errori critici, ma si riconosce che è ancora necessario un consenso in questo settore. Una limitazione di questo studio è l'aver esaminato solo l'uso di un inalatore nel corso di un singolo giorno, quindi risulta improbabile che la conoscenza dell'inalatore fosse mantenuta a lungo termine. Inoltre, l'alfabetizzazione sanitaria dei pazienti non è stata valutata; tuttavia, agli investigatori è stato richiesto di reclutare pazienti che ritenevano fossero in grado di leggere e comprendere il PIL. Questo studio evidenzia la necessità di ritenzione e rinforzo della formazione: anche con Ellipta, il 9% dei pazienti ha commesso un errore critico quando si affidava solo al PIL. Poiché questo studio ha esaminato la formazione iniziale con inalatori contenenti placebo, questi dati non forniscono informazioni sulla tecnica inalatoria a lungo termine e sulla sua associazione con gli esiti clinici o sulle differenze tra inalatori in proprietà quali la suscettibilità all'umidità durante la conservazione a lungo termine. Infine, uno scenario in cui i pazienti devono imparare a usare tre inalatori durante una singola visita non riflette la pratica clinica generale e potrebbe essere stato uno svantaggio particolare nei gruppi con doppio inibitore.

L'istruzione e l'addestramento ricevuti e la capacità di un paziente con BPCO di utilizzare correttamente l'inalatore prescritto sono fattori importanti per assicurare l'assunzione corretta del farmaco. Per ogni inalatore prescritto, il paziente deve seguire il PIL correttamente e per migliorare la tecnica dell'inalazione dovrebbe essere fornita istruzione da uno specialista. I pazienti hanno mostrato una preferenza per Ellipta rispetto alla terapia con doppio inalatore a causa del numero di passaggi necessari per l'uso e come preferenza generale per la

somministrazione di farmaci. Meno pazienti con BPCO hanno commesso errori critici con il singolo inalatore, richiedendo anche meno tempo d'istruzione, rispetto a ciascuna combinazione di DPI. Questo è importante perché una maggiore soddisfazione del trattamento è associata ad una migliore aderenza al trattamento e quindi a tassi di esacerbazione più bassi nella BPCO.

Parole chiave: COPD, tripla terapia, tecniche di inalazione.

Conflitto d'interesse:

Questo studio è stato finanziato da GSK (ClinicalTrials.gov numero NCT02982187, studio GSK 206215), depositaria dei marchi Ellipta e Diskus. Turbuhaler è un marchio di fabbrica di AstraZeneca. HandiHaler è un marchio registrato di Boehringer Ingelheim. Alcuni autori sono dipendenti di GSK e detengono azioni e/o azioni.

Riferimento bibliografico:

Van der Palen J. et al. A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple-drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. *International Journal of COPD*. 2018;13 2515–2523. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S169060>

Monitoraggio dei livelli terapeutici dei farmaci tacrolimus ed acido micofenolico in pazienti non ospedalizzati con trapianto renale impiegando un dispositivo di misurazione volumetrica di una goccia di sangue secco

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La prevenzione del rigetto d'organo è attualmente possibile grazie all'impiego di farmaci immunosoppressori, quali tacrolimus e acido micofenolico in presenza o assenza di prednisolone, oppure a terapie farmacologiche meno comuni quali ciclosporina, everolimus, sirolimus o belatacept. In qualità di immunosoppressori, questi farmaci presentano ampia variabilità farmacocinetica intrapaziente e ristretta finestra terapeutica. Il monitoraggio dei livelli terapeutici di farmaco (TDM) permette, pertanto, di personalizzare la dose di questi agenti farmacologici al fine di limitare l'esposizione a dosaggi di farmaco troppo alti o troppo bassi e l'eventuale rischio di rigetto d'organo e tossicità. Il TDM di tacrolimus è basato sulla misura dell'area sotto la curva determinata con un campionamento limitato e, a posteriori, sulla stima Bayesian del massimo (MAP). Il monitoraggio abbreviato dell'AUC è in generale considerato un adeguato marcatore dell'esposizione al farmaco, ma non è ancora chiaro se tale misura è correlabile all'esito clinico del paziente e quindi possa essere usata nella routine clinica. Gli autori di questo studio rilevano che nel loro *Medical Centre all'Università di Leiden* (Paesi Bassi) esiste sufficiente evidenza per l'impiego del monitoraggio abbreviato dell'AUC sia del tacrolimus che dell'acido micofenolico nella pratica clinica. In pazienti con trapianto renale stabile superiore ad un anno, i livelli ematici di tacrolimus sono controllati con la misura ogni tre mesi della concentrazione minima di farmaco (C_{min}) e con la valutazione dell'AUC abbreviata una volta all'anno. Nel caso invece dell'acido micofenolico la determinazione dell'AUC ridotta viene eseguita ogni anno o ogni due anni. Il TDM di questi farmaci richiede l'esecuzione in ambiente ospedaliero di alcuni prelievi di sangue in tempi diversi per misurare l'AUC abbreviata e costringe il paziente a passare diverse ore di attesa fra un prelievo e l'altro in ospedale.

L'analisi di una goccia di sangue secco (DBS) insieme al campionamento con un dispositivo pungidito sembra essere una strategia migliore per il monitoraggio dei livelli di farmaco al di fuori dell'ambiente ospedaliero direttamente al domicilio del paziente. Nell'ultimo decennio diversi metodi sono stati valutati per la simultanea misura di più farmaci (fino ad un massimo di 5) da una goccia di sangue ma solo alcuni sono stati clinicamente validati. In questo studio gli autori presentano un innovativo dispositivo di campionamento volumetrico di DBS con valutazione bioanalitica della macchia di sangue secco, al fine di evitare eventuali interferenze con la componente corpuscolata del sangue ed offrire un sistema a domicilio di TDM di facile utilizzo per il paziente.

Scopo del presente studio è stato i) sviluppare un metodo di cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS/MS) in grado di quantificare i livelli plasmatici di tacrolimus ed acido micofenolico; ii) validare clinicamente tale metodica per il monitoraggio abbreviato dell'AUC, con l'impiego di un sistema a domicilio di TDM su campioni di volume standardizzato di sangue, di facile utilizzo per il paziente con trapianto renale.

I campioni di sangue, impiegati in questa ricerca, sono stati raccolti dai soggetti reclutati nello studio clinico Reducing Renal Function Deterioration (RRFD), attualmente in corso presso il Leiden University Medical Center (LUMC). Sono stati considerati eleggibili per lo studio i pazienti con trapianto renale (o di pancreas), avvenuto da oltre un anno, con valori di clearance della creatinina >25 ml/min (come stimato con la formula CKD-EPI) in trattamento con tacrolimus (Advagraf®). Alla prima visita, ogni soggetto ha fornito quattro campioni di DBS, ottenuti col dispositivo pungidito, e quattro campioni di sangue prelevati con venipuntura, raccolti con un tempo medio < 5 minuti fra un campione e l'altro. Il campionamento è avvenuto prima della somministrazione dell'immunosoppressore (C0) e ad ogni ora in un intervallo di 3 ore dalla somministrazione del farmaco (C1, C2 e C3). Prima del campionamento di DBS, la punta del dito è stata pulita con acqua, asciugata e su di questa è stato eseguito il prelievo ematico, con l'eliminazione della prima goccia di sangue, per mezzo del dispositivo HemaXis™ DBS collegato ad una piastra microfluidica per l'estrazione di un volume standardizzato di sangue (10 μ l) e al cartoncino Whatman™ 903 per la raccolta dei campioni di sangue (DBS System, Gland, Switzerland). I campioni di DBS sono stati trasferiti al LUMC Department of Clinical Pharmacy and Toxicology dove i campioni sono stati essiccati per 24 ore, e valutati per grandezza, forma e consistenza. Sono stati registrati tutti i dati demografici e clinici dei pazienti insieme a tutte le specifiche della terapia immunosoppressiva. La determinazione del tacrolimus e dell'acido micofenolico nei campioni di DBS è stata eseguita con un metodo che permette l'analisi quantitativa simultanea di tacrolimus, sirolimus, everolimus, ciclosporina ed acido micofenolico, basato sull'impiego di due sistemi LC-MS/MS. La rilevazione quantitativa di questi immunosoppressori è stata eseguita anche su campioni di sangue con una metodica validata, basata su LC-MS/MS, mentre per l'acido micofenolico è stato sviluppata un nuovo metodo con LC-MS/MS.

La validazione clinica del metodo è stata effettuata attraverso la diretta comparazione del DBS con i livelli ematici per il tacrolimus e plasmatici per l'acido micofenolico e le relative AUC.

L'analisi accoppiata dei campioni di DBS e dei campioni di sangue, raccolti da 65 pazienti con trapianto di rene (o di pancreas) è stata effettuata per il tacrolimus ($n=200$) e per l'acido micofenolico ($n=192$) con differenze entro un limite di $\pm 20\%$, rispettivamente, per l'84,5% e 76,6% delle concentrazioni misurate e del 90,5% e del 90,7% delle AUC determinate. Sono state riscontrate differenze nel dosaggio raccomandato di tacrolimus e di acido micofenolico, rispettivamente, nel 44,4% e nel 4,7% dei casi. Il dosaggio con DBS per il tacrolimus è risultato essere pari a $0,35 \pm 0,14$ mg superiore rispetto a quello ottenuto con analisi del sangue e corrispondente all' $8 \pm 3\%$ della dose iniziale. L'analisi DBS per acido micofenolico ha evidenziato una dose di $23,3 \pm 31,9$ mg inferiore rispetto a quella plasmatica e corrispondente al $2 \pm 3,5\%$ della dose iniziale.

In conclusione, il monitoraggio dei livelli terapeutici dei farmaci immunosoppressori di tacrolimus e dell'acido micofenolico in pazienti con trapianto di rene da oltre un anno, si può eseguire con la misura dell'AUC abbreviata tramite l'impiego di un dispositivo di campionamento di DBS che è risultato paragonabile al TDM convenzionale basato sul prelievo di sangue con venipuntura. L'applicabilità del metodo richiede la formazione del paziente sulle pratiche per il campionamento della goccia di sangue prelevata con pungidito a domicilio.

Parole chiave: tacrolimus, acido micofenolico, dosaggio plasmatico

Conflitto d'interesse: nessuna.

Riferimento bibliografico:

Zwart TC et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus and mycophenolic acid in outpatient renal transplant recipients using a volumetric dried blood spot sampling device. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Sep

3. doi:10.1111/bcp.13755

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (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.
