

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Sicurezza ed efficacia di cicli ripetuti di rituximab in pazienti con artrite reumatoide in fase attiva**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/128898> since

*Terms of use:*

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



**Newsletter numero 7 del 01.02.2008**

---

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

---

**Sommario**

- **Efficacia della terapia con statine in 18.686 soggetti diabetici: una metanalisi di 14 RCT**
- **Gli inibitori del reuptake della serotonina ad alta e moderata affinità aumentano il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore**
- **Ottimizzazione della terapia insulinica in pazienti con diabete di tipo 2 già trattati con glargina associata ad antidiabetici orali: terapia prandiale versus terapia basale**
- **Efficacia, sicurezza e riflessioni legate all'impiego di orlistat come OTC: una revisione, una metanalisi ed un editoriale**
- **Terapia ambulatoriale a breve termine con alte dosi di amoxicillina per via orale nel trattamento della polmonite grave nei bambini: un trial di equivalenza randomizzato**
- **Incidenza e significato prognostico della trombocitopenia in pazienti in trattamento prolungato con eparina**
- **Rischio di tromboembolismo dopo interruzione a breve termine del trattamento con warfarin**
- **L'idrocortisone nei pazienti con shock settico**
- **Chemioterapia adiuvante del cancro della mammella "povero" di recettori per gli estrogeni: metanalisi di trial randomizzati**
- **Peginterferone  $\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b + ribavirina nel trattamento dell'ECC in pazienti HIV+**
- **Sicurezza ed efficacia di cicli ripetuti di rituximab in pazienti con artrite reumatoide in fase attiva**
- **Valutazione dell'incidenza e della gravità della discinesia tardiva in pazienti in terapia con aripiprazolo o aloperidolo per il trattamento della schizofrenia: un'analisi a posteriori**
- **Risperidone, aloperidolo e placebo nel trattamento del comportamento aggressivo di sfida in pazienti con disabilità intellettiva: un trial randomizzato controllato.**

**Efficacia della terapia con statine in 18.686 soggetti diabetici: una metanalisi di 14 RCT**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I pazienti diabetici hanno una maggiore predisposizione alle patologie cardiovascolari: il rischio coronarico di un diabetico è simile a quello di un soggetto non diabetico che ha avuto un precedente infarto miocardico.

Le linee-guida riconoscono questo rischio ed incoraggiano l'impiego di statine. Tuttavia, nonostante il loro ampio uso nei pazienti diabetici, permangono alcune perplessità, cioè se le statine risultino più o meno utili nei diabetici rispetto ai normoglicemici, se il controllo glicemico e quello pressorio influenzino gli effetti delle statine e se questi farmaci siano efficaci anche in soggetti con ipertrigliceridemia e/o colesterolo HDL basso.

Due RCT non hanno riscontrato un chiaro beneficio nell'impiego di statine in pazienti diabetici: il German Diabetes and Dialysis Study (4D) (Wanner C et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48) e l'Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN) (Knopp RH et al. *Diabetes Care* 2006; 29: 1478-85). Nello studio 4D, 1255 pazienti diabetici, sottoposti a dialisi, sono stati randomizzati a ricevere atorvastatina o placebo per 4 anni. È stata riscontrata una riduzione dell'8% relativamente all'end point primario (infarto miocardico, morte cardiaca o stroke) non statisticamente significativa.

Nello studio ASPEN, la riduzione dell'end point primario era del 10% (anche in questo caso non significativa). Recentemente, il Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) (Kjekshus J et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61) ha riportato una riduzione dell'8% (non significativa) dell'end point primario composito (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale), nonostante una riduzione del 45% di LDL nei soggetti trattati con 10 mg/die di rosuvastatina. In questo trial, il 30% dei partecipanti era diabetico ([vedi "SIF-Farmaci in evidenza" 2007, n. 4; pag. 2](#)).

Allo stato attuale delle conoscenze, esistono delle incertezze sugli effetti delle statine nei pazienti diabetici, soprattutto sugli eventi coronarici maggiori, sullo stroke e sulla necessità di rivascolarizzazione coronarica. Inoltre non è noto se tali esiti dipendano o meno dalla tipologia di diabete, dal quadro lipidico o da altri fattori.

Allo scopo di chiarire questi dubbi è stata effettuata una metanalisi di 14 RCT che hanno coinvolto 18.686 pazienti diabetici (1.466 con diabete di tipo 1 e 17.220 con diabete di tipo 2) e 71.370 non diabetici. In un periodo di follow-up medio di 4,3 anni, sono stati registrati 3247 eventi vascolari maggiori nei soggetti diabetici, con una riduzione proporzionale di mortalità complessiva del 9% per 1 mmol/L di colesterolo LDL ridotto (RR 0,91; IC 99%: 0,82-1,01; p=0,02), simile alla riduzione del 13% dei soggetti non diabetici (0,87; 0,82-0,92; p<0,0001).

I risultati indicano una significativa riduzione della mortalità vascolare (0,87; 0,76-1,00; p=0,008) e nessun effetto sulla mortalità non vascolare (0,97; 0,82-1,16; p=0,7) nei pazienti affetti da diabete. È stata, inoltre, riscontrata una significativa riduzione di eventi vascolari maggiori del 21% per 1 mmol/L di colesterolo LDL ridotto nei soggetti diabetici (0,79; 0,72-0,86; p<0,0001), similmente a quanto osservato nei soggetti non diabetici (0,79; 0,76-0,82; p<0,0001).

Nei diabetici è stata osservata una riduzione di infarto del miocardio o morte coronarica (0,78; 0,69-0,87; p<0,0001), rivascolarizzazione coronarica (0,75; 0,64-0,88; p<0,0001) e stroke (0,79; 0,67-0,93; p=0,0002).

Gli effetti della terapia con statine nei diabetici sono risultati indipendenti dalla presenza di malattia vascolare pregressa o di altre caratteristiche di base.

Dopo 5 anni, 42 soggetti in meno (IC 95%: 30-55) per 1000 trattati con statine hanno avuto un evento vascolare maggiore, indicando che la terapia con statine dovrebbe essere presa in considerazione per tutti i soggetti diabetici ad elevato rischio di eventi vascolari.

Tuttavia, questa metanalisi non ha incluso i trial 4D, ASPEN e CORONA, né trial piccoli, non pubblicati o pubblicati in lingue differenti dall'inglese. Ciò nonostante, secondo l'editoriale del Lancet, considerando anche 4D e ASPEN, i valori stimati non vengono influenzati. Sebbene non siano state riscontrate riduzioni significative negli end point compositi primari negli studi 4D, ASPEN e CORONA, sono state registrate riduzioni di infarto miocardico fatale e non fatale rispettivamente del 15%, 26% e 17%. Ancora secondo l'editorialista, questi valori non sono significativi se considerati singolarmente, ma sono in linea con i risultati della metanalisi. Non è stato invece considerato il problema della safety e si spera che, nel prossimo futuro, trial quali lo Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) e lo Study of Heart and Renal Protection (SHARP) potranno fornire chiarimenti al riguardo.

Del resto non bisogna dimenticare che le statine possono ridurre l'incidenza di infarto miocardico, ma i pazienti che le assumono possono anche avere altre cause di morbilità e mortalità. In ogni caso, le scelte terapeutiche dovrebbero basarsi non sulla riduzione del rischio relativo, ma del rischio assoluto o del suo reciproco, cioè il Number Needed to Treat (NNT). Tuttavia, se un paziente presenta un rischio cardiovascolare elevato, anche una modesta riduzione del rischio relativo può avere delle ripercussioni cliniche positive. Inoltre, nella gestione terapeutica, non si devono dimenticare altri elementi importanti quali l'aspettativa di vita, le patologie concomitanti e la qualità di vita e ricordare che, oltre al trattamento farmacologico, altrettanto valido è il cambiamento dello stile di vita, incoraggiando il paziente a smettere di fumare, seguire una dieta equilibrata ed effettuare un esercizio regolare.

#### Riferimenti bibliografici

Cheung BM. Statins for people with diabetes. Lancet 2008; 371: 94-5.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117-25.

### **Gli inibitori del reuptake della serotonina ad alta e moderata affinità aumentano il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La serotonina, oltre ad essere un importante neurotrasmettitore a livello del SNC, interviene nel processo dell'emostasi ed, in modo particolare, nel meccanismo di aggregazione piastrinica. Poiché gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) possono inibire la captazione e l'accumulo della serotonina nelle piastrine, il loro uso può, teoricamente, predisporre i pazienti ad un maggiore rischio di emorragie.

Alcuni studi osservazionali hanno preso in esame i sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore da SSRI, ma le evidenze su tale argomento sono ancora piuttosto controverse. Diversi autori suggeriscono che il rischio di sanguinamento sia dose-dipendente e correlato alla diversa affinità di legame con il recettore per la ricaptazione della serotonina dei singoli SSRI.

Gli studi pubblicati, la maggior parte dei quali basati su dati amministrativi, hanno mostrato comunque risultati contraddittori, non prendendo tra l'altro in considerazione importanti fattori di confondimento, quali uso di farmaci antinfiammatori da banco o aspirina, razza, consumo di alcool e fumo. Non esistono, inoltre, chiare evidenze circa il potenziale effetto sinergico di FANS e SSRI sull'insorgenza di emorragie dell'apparato gastrointestinale.

E' stata effettuata un'analisi caso-controllo sui dati del *Delaware Valley Case-Control Network* con lo scopo di valutare il rischio di ospedalizzazione per grave tossicità gastrointestinale a livello del

tratto superiore (sanguinamento acuto, perforazione, ostruzione gastrica di nuova diagnosi con eziologia benigna) ed ulcera peptica correlato all'impiego di SSRI ad affinità recettoriale alta (costante di dissociazione  $<1$  nmol) e moderata (costante di dissociazione compresa tra 1 e 10 nmol), assunti singolarmente o in associazione a FANS ad alte dosi.

Sono stati reclutati 359 soggetti, ricoverati in 28 ospedali situati a Filadelfia e nelle regioni circostanti per grave tossicità gastrointestinale, estrapolando i criteri di inclusione dalle cartelle cliniche. Sono stati selezionati 1889 controlli mediante randomizzazione dalla popolazione di riferimento, utilizzando l'intervista diretta ai pazienti per determinare l'esposizione ai fattori di rischio.

Tutte le valutazioni sono state effettuate in maniera retrospettiva rispetto ad una *data indice* che, per i casi corrispondeva al giorno dell'ospedalizzazione e per i controlli alla data dell'intervista telefonica.

Per determinare il grado di esposizione ai farmaci, sia per i casi che per i controlli, sono state effettuate interviste telefoniche strutturate, nelle quali venivano richieste informazioni circa l'eventuale uso di farmaci per disturbi psichiatrici, disturbi del sonno, cessazione del fumo o controllo del dolore nella settimana precedente alla *data indice* e di altri farmaci utilizzati fino ad 8 settimane prima. L'intervista è stata suddivisa in 3 fasi, in modo da permettere ai pazienti di fornire indicazioni accurate e particolarmente dettagliate.

Le stime di Odds Ratio (OR) ed i corrispondenti intervalli di confidenza (CI 95%) sono stati calcolati per valutare l'associazione tra l'uso degli SSRI ed il rischio di sanguinamento gastrointestinale. L'analisi statistica dei dati, mediante regressione logistica multivariata, ha considerato inoltre i potenziali fattori di confondimento quali età, sesso, origine etnica, status socioeconomico, consumo di alcool e tabacco, pregressi episodi di ulcera peptica e reflusso gastroesofageo, altre patologie concomitanti (cirrosi, ipertensione, asma, enfisema, bronchite cronica, diabete, sindrome del colon irritabile, infiammazioni intestinali, insufficienza renale, patologie cardiache, artrite, gotta, e cancro).

La terapia con SSRI ad alta e moderata affinità è stata associata, dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, ad un aumento significativo del rischio di ospedalizzazione per sanguinamento gastrointestinale del tratto superiore (OR aggiustato 2.0; CI 95% 1.4-3.0), contrariamente alla terapia con SSRI a bassa affinità o con altri antidepressivi.

Quando gli SSRI erano impiegati in concomitanza a FANS ad alto dosaggio, il rischio aumentava ulteriormente (OR aggiustato 3.5; CI 95% 1.9-6.6). L'effetto indipendente di inibizione del reuptake della serotonina non risultava comunque modificato dalla presenza o assenza degli antinfiammatori.

Risultati analoghi sono stati evidenziati per il rischio di ospedalizzazione da ulcera peptica. Non è stato documentato un aumento del rischio emorragico proporzionale all'incremento dell'affinità di legame con il recettore per la ricaptazione della serotonina degli SSRI.

Alcune limitazioni dell'analisi, basata sulla raccolta dei dati direttamente dai pazienti, potrebbero essere ascrivibili ad una partecipazione allo studio differenziata tra i casi ed i controlli (*“selection bias”*) e ad una diversa completezza delle informazioni raccolte, influenzata dalla tipologia degli eventi insorti nei due diversi sottogruppi (*“recall bias”*).

È possibile, inoltre, che i pazienti depressi possano essere maggiormente predisposti, indipendentemente dall'uso degli SSRI, ad eventi gastrointestinali (*“indication bias”*).

Gli autori affermano che i risultati dello studio permettono di escludere l'influenza di tali variabili sui dati raccolti e che i due sottogruppi di pazienti risultano comparabili per fattori di rischio ed uso di farmaci.

In conclusione, i dati di questo studio mettono in evidenza che la terapia con SSRI ad alta e moderata affinità è stata associata ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per

sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore e che l'entità del rischio risulta comparabile a quello indotto dagli antinfiammatori (sebbene tali eventi insorgano con meccanismi di azione differenti) e non dovrebbe quindi essere sottovalutato.

**Conflitto di interesse:** gli autori dello studio dichiarano di avere ricevuto dei finanziamenti dalla Bayer Healthcare.

#### Riferimento bibliografico

Lewis JD et al. Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 10 [in press]

### Optimizzazione della terapia insulinica in pazienti con diabete di tipo 2 già trattati con glargina associata ad antidiabetici orali: terapia prandiale versus terapia basale

A cura della Dott. ssa Arianna Carolina Rosa

È il primo studio di confronto di regimi terapeutici con due analoghi di insulina (*Prandial Premixed Therapy*, PPT versus *Basal/Bolus Therapy*, BBT) progettato per ottimizzare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 già trattati con insulina glargina + antidiabetici orali.

Lo studio ha una durata di 24 settimane, è randomizzato, in aperto, di non inferiorità, con un comparatore attivo, ed ha coinvolto 58 centri in USA e Porto Rico da maggio 2004 a giugno 2006.

Sono stati inclusi pazienti con diabete di tipo 2 ed inadeguato controllo glicemico (valori di emoglobina glicosilata [H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub>] compresi tra 7,5 e 12%) in trattamento per almeno 90 giorni con insulina glargina ( $\geq 30$  UI/die), in associazione ad antidiabetici orali (sulfaniluree, glinidi, metformina, tiazolidindioni: monoterapia o combinazione di due o tre antidiabetici orali). Criteri di esclusione sono stati: un precedente uso di insulina al momento del pasto; più di un episodio di ipoglicemia severa negli ultimi 6 mesi; un indice di massa corporea  $>45$  kg/m<sup>2</sup>; un'eccessiva resistenza all'insulina (dose di insulina giornaliera  $>2,0$  UI/kg); insufficienza cardiaca congestizia (classe III o IV *New York Heart Association*) che richiedeva trattamento farmacologico; una storia di insufficienza renale (livelli di creatina  $\geq 1,5$  md/dl per gli uomini, e  $\geq 1,2$  mg/dl per le donne); epatopatia.

Sono stati arruolati 374 pazienti, il 55% di razza caucasica, di ambo i sessi, età tra i 30-75 anni, con una durata media di diabete pari a 11 anni e peso medio all'inizio dello studio di circa 99 kg.

I partecipanti allo studio sono stati suddivisi in due gruppi: PPT (Humalog Mix 50/50: 50% di una sospensione insulina lispro-protamina e 50% insulina lispro; n=187) somministrata 3 volte/die con il pasto; BBT, insulina glargina somministrata prima di andare a letto e insulina lispro con i pasti (n=187). Per i pazienti con PPT il dosaggio è stato aggiustato a 75/25 (75% di una sospensione insulina lispro-protamina e 25% insulina lispro) in presenza di valori di glicemia a digiuno  $>110$  mg/dl. I pazienti hanno continuato il trattamento con gli antidiabetici orali assunti in precedenza, ad eccezione di sulfaniluree e glinidi che venivano interrotte in seguito alla randomizzazione.

Misura primaria di efficacia è stata la variazione, in percentuale, dell'H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub>; valutazioni secondarie hanno riguardato l'incidenza di episodi ipoglicemici, il confronto dei valori di glicemia valutata in autoanalisi, dosi di insulina, peso corporeo.

Hanno completato lo studio 158 pazienti (84%) in ciascun gruppo di trattamento. I valori basali dell'H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub> erano simili nei due gruppi (PTT 8,8%, BBT 8,9%; p=0,598).

Entrambi i trattamenti hanno determinato una riduzione significativa dell'H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub> già a 6 settimane (p<0,001), con un decremento progressivo per tutta la durata dello studio.

Alla settimana 24, i valori dell'H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub> sono risultati ridotti dell'1,87% nel gruppo PPT (H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub>=6,95%) e del 2,09% nel gruppo BBT (H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub>=6,78%); la differenza nelle variazioni di



HgA1c (BBT meno PTT) è stata di - 0,22% (CI 90%; -0,38, -0,07), quindi la non inferiorità di PTT rispetto a BBT non è stata dimostrata sulla base del margine di non inferiorità prefissato a 0,3%. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori dell'HgA1c <7,0% è stata del 54% per il gruppo PTT e del 69% per il gruppo BBT (p=0,009); mentre valori dell'HgA1c ≤6,5% sono stati ottenuti nel 35% del gruppo PTT e nel 50% di quello BBT (p=0,01).

Alla fine dello studio, 87 pazienti nel gruppo PTT (55%) erano passati da un dosaggio al momento del pasto serale di lispro mix 50/50 al dosaggio di lispro mix 75/25.

L'aumento di peso è stato simile nei due gruppi (PPT 4,0 ± 4,2 kg, BBT 4,5 ± 4,4 kg; p=0,224).

L'incidenza di eventi ipoglicemici è stata simile con entrambi i trattamenti. Sono state registrate 9 reazioni avverse serie nel gruppo PTT e 13 in quello BBT.

Nessuna seria reazione avversa è stata considerata potenzialmente associata al trattamento farmacologico ad eccezione dell'ipoglicemia.

I limiti dello studio sono stati: il disegno in aperto, la possibilità che la dose di glargina utilizzata prima dell'arruolamento non fosse ottimizzata e la possibilità che il trattamento con insulina nel gruppo BBT fosse più aggressivo di quello nel gruppo PTT.

La non inferiorità di PTT rispetto a BTT non è stata dimostrata. BTT, infatti, ha indotto una maggiore riduzione dell'HgA1c rispetto al basale, ed un maggior numero di pazienti ha raggiunto livelli dell'HgA1c <7,0% e ≤6,5%, rispetto a PTT. Tuttavia, la decisione di adottare uno schema terapeutico PTT rispetto ad uno BBT va implementata su base individuale, in funzione dell'efficacia della terapia PTT alla luce di tutte le variabili considerate dallo studio.

#### Riferimento bibliografico

Rosenstock J et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents – prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 20-5.

#### Efficacia, sicurezza e riflessioni legate all'impiego di orlistat come OTC: una revisione, una metanalisi ed un editoriale

A cura della Dott. Marco Tuccori

Orlistat è un farmaco approvato per l'uso clinico in Italia, in associazione ad una dieta moderatamente ipocalorica, per il trattamento di pazienti obesi con indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> o di pazienti in sovrappeso (BMI ≥28 kg/m<sup>2</sup>) con fattori di rischio associati. Orlistat inibisce le lipasi intestinali responsabili dell'idrolisi dei trigliceridi assunti con la dieta e riduce l'assorbimento di lipidi, determinando alla dose standard (120 mg/3 volte/die) una riduzione di peso di almeno il 10% dai valori basali.

Orlistat è stato oggetto di valutazione da parte di diversi autori in articoli comparsi nella letteratura più recente. Questo in seguito ad un provvedimento della FDA, attuato nel 2006, che ha approvato il farmaco nella dose da 60 mg per l'uso *over the counter* (OTC), a fronte di un'apprezzabile efficacia ed in virtù di un buon profilo di sicurezza.

L'EMA sta attualmente valutando la possibilità di adottare lo stesso provvedimento in Europa.

Filippatos e collaboratori<sup>1</sup> hanno recentemente realizzato una revisione degli articoli pubblicati fino a Febbraio 2007 utilizzando MEDLINE per ridefinire il profilo di tollerabilità (reazioni avverse e interazioni) associate all'uso di orlistat. Sono stati selezionati case report, revisioni e i principali studi clinici randomizzati condotti su orlistat.

L'uso di orlistat è stato associato a diversi effetti gastrointestinali di intensità da lieve a moderata, quali steatorrea, diarrea, dolore addominale, perdite fecali intermittenti. Sono stati descritti rari casi

di danno epatico grave (colelitiasi, epatite colostatica e insufficienza epatica subacuta), mentre effetti benefici del farmaco sono stati osservati nelle steatosi epatiche di origine non alcolica. Il calo ponderale prodotto dal trattamento con orlistat sembra avere effetti positivi sulla pressione arteriosa e non sono state rilevate alterazioni del bilancio di calcio, fosforo, magnesio, ferro, rame e zinco né di marcatori ossei. Appare interessante il fatto che orlistat sia stato associato a rari casi di danno renale acuto, probabilmente mediato dal malassorbimento dei grassi operato dal farmaco, che determina la formazione di “saponi” di calcio nell’intestino. Di conseguenza, si osserva un aumento dell’assorbimento di ossalati liberi a livello del colon con lo sviluppo di iperossaluria enterica, con possibile litiasi renale. Sono stati osservati, infine, effetti positivi di orlistat sul metabolismo dei carboidrati e nessuna evidenza di rischio di cancro.

Orlistat può interferire con l’assorbimento di molti farmaci (amiodarone, ciclosporina, tiroxina e vitamine liposolubili – A, D, E e betacarotene) con alterazione della loro biodisponibilità e possibile perdita di efficacia.

È stato descritto un caso di aumento dell’INR determinato da una interazione orlistat-warfarin: orlistat potrebbe ridurre l’assorbimento di vitamina K rendendo necessaria una riduzione della dose di warfarin.

È importante sottolineare che, nel corso dei principali studi clinici, è stato rilevato un elevato tasso di drop out dalla terapia, causato probabilmente dalla difficoltà per i pazienti di seguire la dieta ipocalorica associata al trattamento o da problemi di tollerabilità nei confronti del farmaco. In ogni caso, l’elevato drop out limita notevolmente le conoscenze disponibili su eventuali effetti avversi rilevanti che possono svilupparsi in seguito a trattamenti prolungati.

Nella metanalisi realizzata da Rucker e collaboratori<sup>2</sup> si è cercato di quantificare l’efficacia e la tollerabilità a lungo termine di farmaci antiobesità (orlistat, sibutramina, rimonabant). Mediante una ricerca in letteratura nel periodo Dicembre 2002 – Dicembre 2006, senza restrizioni di lingua, utilizzando MEDLINE, Embase e il registro Cochrane, sono stati selezionati studi randomizzati, controllati versus placebo, in doppio cieco, della durata di almeno 1 anno, che avessero valutato (analisi ITT) gli effetti di questi farmaci su peso, fattori di rischio cardiovascolare, morbilità e mortalità cardiovascolare e mortalità totale in pazienti obesi o soprappeso (età >18 anni). L’eterogeneità degli studi è stata verificata mediante test statistici appropriati.

Sono stati selezionati 30 studi, 16 per orlistat (n = 10631), 10 per sibutramina\* (n = 2623) e 4 per rimonabant\* (n=6635). Ventisette di questi studi erano sponsorizzati dalle aziende farmaceutiche produttrici.

In confronto a placebo, orlistat (60 mg 3 volte/die in 1 studio, 120 mg 3 volte/die in 15 studi) ha determinato una riduzione di peso pari a 2.9 kg (95%CI: 2.5-3.2; 15 studi).

Nei 4 studi che prevedevano un controllo del mantenimento del peso al secondo anno, i pazienti che avevano ricevuto orlistat o placebo presentavano un “riguadagno” di peso simile.

In uno studio della durata di 4 anni, orlistat ha ridotto l’incidenza di diabete di tipo 2 dal 9.0% al 6.2% (hazard ratio 0.63; 95%CI 0.46-0.86). Orlistat ha ridotto significativamente la circonferenza della vita, l’indice di massa corporea, la pressione sistolica e diastolica, la concentrazione di glucosio e di emoglobina glicosilata in pazienti diabetici, di colesterolo totale, di colesterolo-LDL e colesterolo-HDL. Non è stata osservata una differenza significativa tra orlistat e placebo nel ridurre la concentrazione dei trigliceridi né nella capacità di modificare il punteggio del rischio cardiovascolare sulla scala Framingham.

I pazienti in trattamento con orlistat sviluppavano più facilmente disturbi gastrointestinali (frequenza 15-30% degli esposti) ed avevano una maggiore probabilità di abbandonare la terapia a causa di questi eventi rispetto a placebo.



In conclusione, la perdita di peso osservata con orlistat ed altri farmaci anti-obesità appare modesta, inferiore all'obiettivo, sottratto dell'effetto placebo, stabilito dalle linee guida come riduzione del peso del 5-10% dai valori iniziali. Molti pazienti rimangono obesi o sovrappeso a prescindere dal trattamento.

La capacità di questi farmaci di modificare il rischio cardiovascolare appare modesta. Lo studio di end point quali morbilità e mortalità è essenziale per definire il profilo rischio-beneficio dei trattamenti poiché il miglioramento di parametri che rappresentano end point surrogati, quali il peso corporeo, potrebbero non necessariamente associarsi al miglioramento di parametri clinici più rilevanti.

La rilevanza clinica della riduzione di incidenza di diabete, osservata con orlistat, è incerta. Studi ulteriori sono necessari per determinare se esiste un reale effetto preventivo di orlistat, che non sia attribuibile ad un mascheramento della patologia o alla capacità di ritardarne semplicemente l'insorgenza.

Nessun farmaco antiobesità ha dimostrato una particolare superiorità di efficacia rispetto agli altri. Fattori, quali preferenza dei pazienti, costo e disponibilità dei trattamenti, dovrebbero guidare la prescrizione.

I risultati di questa metanalisi sono stati commentati da un editoriale di Gareth Williams<sup>3</sup> che esprime grosse riserve sull'impiego di orlistat 60 mg come OTC. È probabile, infatti, che molti pazienti non traggano beneficio dal trattamento. Infatti, gli studi clinici impiegano il farmaco in un contesto ideale, nel quale i partecipanti sono molto motivati e sostenuti dallo staff clinico, che migliora la loro attenzione ad un corretto stile di vita. Inoltre, la superiorità di orlistat rispetto a placebo è molto piccola e varia da 2 a 5 kg persi in 1 anno e si riduce a 2,7 kg dopo 4 anni. Nel mondo reale il farmaco potrebbe non produrre questi risultati, poiché è prevedibile che molti pazienti non perseverino con la terapia abbastanza a lungo da osservare dei benefici. Purtroppo, i soggetti obesi hanno aspettative grandi e tristemente irreali nei confronti dei farmaci anti-obesità (vorrebbero ridotto il loro peso del 25% in un anno). Il risultato del tradimento di queste aspettative è già evidente nell'elevato drop-out (40%) che si osserva negli studi clinici controllati.

Per questo e altri motivi –sostiene Williams nell'editoriale- la possibilità di assumere orlistat senza prescrizione medica non sembra in grado di determinare particolari benefici per la salute. Benché orlistat sembri innocuo, dispensarlo senza prescrizione medica potrebbe causare effetti collaterali insidiosi. L'obesità è una sentenza per la vita. In alcuni casi si può ottenere una remissione dalla malattia grazie ad un corretto comportamento, ma questo richiede al paziente di resistere a forze commerciali e sociali molto persistenti e di cambiare radicalmente lo stile di vita. Dispensare farmaci anti-obesità come OTC potrebbe semplicemente perpetrare il mito che l'obesità possa essere superata semplicemente inghiottendo una pillola e minare gli sforzi atti a promuovere una vita salutare.

I pazienti che sceglieranno di assumere orlistat come OTC dovrebbero aver presente che il trattamento determinerà una riduzione giornaliera di circa 100 Kcal, equivalenti a lasciare poche patatine fritte nel piatto o a mangiare una mela invece di un gelato o camminare per 20 minuti. Mangiare meno e fare più esercizio rimane il cardine del trattamento dell'obesità. E' necessario riflettere sul danno che potrebbe derivare dal minare questa strategia cruciale.

#### Riferimenti bibliografici

- 1) Filippatos TD et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions. A critical review. *Drug Saf* 2008; 31: 53-65 (**Conflitto di interesse**: Alcuni autori hanno ricevuto in passato sponsorizzazioni da parte di Roche, azienda produttrice di orlistat).
- 2) Rucker D et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-9 (**Conflitto di interesse**: uno degli autori ha ricevuto in passato sponsorizzazioni da parte di aziende produttrici di farmaci anti-obesità).
- 3) Williams G. Orlistat over the counter. Has a minimal effects on obesity and is no substitute for a healthy lifestyle. *BMJ*; 335: 1163-4 (**Conflitto di interesse**: l'autore ha ricevuto in passato sponsorizzazioni da parte delle aziende produttrici di orlistat).

\* Sibutramina e rimonabant (non ancora in commercio in Italia) non vengono commentati in dettaglio in questa sede. Le conclusioni della metanalisi, comunque, hanno evidenziato che la sibutramina riduce la concentrazione di colesterolo-HDL e trigliceridi, ma aumenta la pressione e la frequenza cardiaca. Rimonabant migliora la concentrazione di colesterolo-HDL e trigliceridi, la pressione arteriosa ed il controllo glicemico in pazienti diabetici ma aumenta il rischio di disturbi del tono dell'umore.

### **Terapia ambulatoriale a breve termine con alte dosi di amoxicillina per via orale nel trattamento della polmonite grave nei bambini: un trial di equivalenza randomizzato**

A cura della Dott.ssa Valentina Cippone

Le infezioni acute del basso tratto respiratorio rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità nei Paesi in via di sviluppo, essendo responsabili, ogni anno, della morte di più di 2 milioni di bambini di età inferiore ai 5 anni. Le linee guida del WHO per la gestione dei casi di polmonite grave prevedono il ricovero in ospedale ed il trattamento con antibiotici per via parenterale (benzilpenicillina o ampicillina). Una terapia antibiotica per via orale da effettuare a livello domiciliare, se ugualmente efficace, ridurrebbe il numero di ricoveri ed i costi di trattamento.

Gli autori (New Outpatient Short-Course Home Oral Therapy for Severe Pneumonia (NO-SHOTS) Study Group) hanno valutato l'equivalenza tra un trattamento domiciliare con alte dosi di amoxicillina per via orale e la terapia antibiotica ospedaliera con ampicillina per via parenterale nei casi di polmonite grave.

A tale scopo, è stato effettuato uno studio randomizzato in aperto, di equivalenza, in sette centri, dislocati in cinque diverse città del Pakistan. Sono stati randomizzati 2037 bambini di età compresa tra 3 e 59 mesi, che si presentavano con tosse, difficoltà respiratoria o entrambe presso i centri pediatrici dove venivano valutati per la presenza di polmonite grave secondo le linee guida del WHO.

I bambini affetti da polmonite grave sono stati suddivisi in due gruppi: il primo (n=1012), ospedalizzato, è stato trattato con ampicillina per via endovenosa (100 mg/kg al giorno in quattro dosi) per 48 ore, e per i successivi 3 giorni, ha ricevuto amoxicillina per via orale (80-90 mg/kg al giorno); il secondo (n=1025) è stato trattato per 5 giorni con amoxicillina per via orale (80-90 mg/kg al giorno in due dosi).

I follow-up sono stati effettuati nei giorni 1, 3, 6 e 14 dall'inizio della terapia.

L'end point primario era rappresentato dall'insuccesso terapeutico\* rilevabile in qualsiasi momento fino al sesto giorno di trattamento. L'end point secondario era il fallimento terapeutico, definito come ricaduta, nel periodo 6-14 giorni.

Nell'analisi Intention to treat dei risultati, in ciascuno dei due bracci sono stati esclusi rispettivamente 36 e 37 bambini (principalmente a causa di violazioni di protocollo o perchè persi al follow-up).

Entro il sesto giorno sono stati rilevati 87 (8.6%) fallimenti terapeutici nel gruppo ospedalizzato e 77 (7.5%) nel gruppo dei pazienti non ricoverati (differenza di rischio 1.1%; IC 95% 1.3-3.5).

Da un'analisi multivariata dei dati è stato riscontrato che l'età precoce (3-5 mesi), il sottopeso relativo all'età ed il respiro molto accelerato al baseline rappresentano caratteristiche predittive del fallimento della terapia. Cinque bambini (0.2%) sono deceduti entro i primi 14 giorni di trattamento (4 del gruppo ospedalizzato vs 1 del braccio curato a casa). Nessun decesso è stato considerato correlato al trattamento ed in ciascun caso, l'insuccesso terapeutico è stato dichiarato prima del decesso del paziente, che ha quindi ricevuto una terapia alternativa. Nel corso del trial non sono stati osservati eventi avversi gravi.

Questo studio dimostra l'equivalenza tra il trattamento domiciliare con alte dosi di amoxicillina orale e la terapia antibiotica parenterale con ampicillina effettuata in ospedale, attualmente raccomandata nei casi di polmonite grave senza complicazioni di fondo in età pediatrica.

Alla luce dei dati emersi, gli autori suggeriscono una revisione delle linee guida del WHO per il trattamento di questa patologia.

\*Il fallimento terapeutico viene accertato sulla base della presenza di alcuni dei seguenti segni di peggioramento clinico: incapacità di bere, sonnolenza anomala, cianosi, convulsioni, incapacità di assumere farmaci per via orale a causa di vomito persistente, sviluppo di condizioni di comorbidità che richiedano la somministrazione di antibiotici, febbre persistente al di sopra dei 38°C accompagnata da LCI (lower chest indrawing) dal giorno 3 al giorno 6; febbre o LCI al giorno 6; ospedalizzazione dovuta alla polmonite; eventi avversi gravi; dimissione dall'ospedale contro il parere medico o perdita al follow-up; ritiro volontario del consenso; decesso.

Questo lavoro è accompagnato da un editoriale pubblicato sullo stesso numero di Lancet, in cui viene sottolineato l'enorme impatto che i risultati ottenuti da Hazir e colleghi dovrebbero avere nel trattamento della polmonite grave in età pediatrica, soprattutto in quei Paesi in via di sviluppo nei quali anche il ricovero in ospedale risulta difficile da realizzare.

Alcuni semplici interventi potrebbero portare a un radicale abbattimento del tasso di mortalità per polmonite, come il miglioramento delle condizioni di allattamento e campagne di vaccinazione contro il morbillo, Haemophilus influenzae di tipo b (Hib) e Streptococcus pneumoniae, essendo questi ultimi due i più comuni agenti batterici di polmonite infantile. Tuttavia, la copertura vaccinale in questi Paesi è molto bassa.

Inoltre, la gestione dei casi di polmonite in queste zone risulta molto difficoltosa, considerato che i ricoveri e l'aderenza alla cure ospedaliere nella pratica rimangono ancora poco soddisfacenti. Già nel 2004, Peterson e colleghi avevano caldamente suggerito un potenziamento del personale medico di primo livello per curare bambini gravemente ammalati in Uganda, dove il ricovero è particolarmente difficoltoso.

I risultati di Hazir e colleghi si muovono in tal senso, per quanto occorra tenere in considerazione che le loro conclusioni potrebbero non essere ugualmente applicabili in tutte le popolazioni, a causa della differente eziologia della polmonite o per differenti fattori di rischio presenti (ad es. larga diffusione di HIV).

La scelta da parte degli autori di alte dosi di amoxicillina per il trattamento ambulatoriale è basata sulle attuali conoscenze, ma sarebbe utile stabilire se lo stesso effetto possa essere ottenuto impiegando dosi più basse di farmaco.

Dallo studio, inoltre, sono emerse tre categorie ad alto rischio di insuccesso terapeutico, rappresentate da individui di età inferiore o che presentino respiro molto accelerato o peso inferiore rispetto alla età. Le ragioni del maggior rischio in questi tre gruppi andrebbero definite.

Considerando che più di due milioni di bambini nel mondo muoiono ogni anno a causa di polmonite, sarebbe auspicabile che le evidenze sperimentali presentate da Hazir e colleghi venissero al più presto tradotte in pratica.

#### **Riferimento bibliografico**

Hazir T et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomized equivalency trial. Lancet 2008; 371: 49-56.

### **Incidenza e significato prognostico della trombocitopenia in pazienti in trattamento prolungato con eparina**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'impiego clinico dell'eparina come anticoagulante risale agli anni '30, diventando nel tempo la terapia standard nella prevenzione e nel trattamento degli eventi trombotici.

Nei pazienti che ricevono un trattamento con eparina, si può sviluppare trombocitopenia, (definita come “una riduzione assoluta della conta piastrinica a <150.000 per microlitro, una riduzione

relativa della conta piastrinica  $\geq 50\%$  rispetto al valore basale o entrambe"), che espone i pazienti al rischio di complicanze.

Allo scopo di determinare l'incidenza, i fattori predittivi, il significato prognostico e il trattamento della trombocitopenia, sono stati analizzati i dati di pazienti ospedalizzati non selezionati riportati nel registro del "Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH)" trial, uno studio osservazionale prospettico, condotto su pazienti adulti (>18 anni), trattati con eparina non frazionata (Unfractionated Heparin, UFH), a basso peso molecolare (Lowmolecular-Weight Heparin, LMWH) o entrambe.

Su un totale di 3617 pazienti arruolati nel registro CATCH, tra il 1 marzo 2003 e il 30 aprile 2004, sono stati selezionati 2420 pazienti (età media 65,2 anni; 43,8% donne) in 48 ospedali statunitensi, trattati con eparina per  $\geq 4$  giorni.

La trombocitopenia si è verificata in 881 pazienti (36,4%; 95% CI 34,5%-38,3%), in particolare negli anziani, di sesso maschile e con un indice di massa corporea inferiore rispetto a coloro che non avevano sviluppato piastrinopenia. Inoltre, le comorbidità spesso riscontrate consistevano in una storia di disfunzione renale, infarto miocardico e intervento coronarico percutaneo.

Nel 58,1% dei casi (512 pazienti) si trattava di riduzione assoluta della conta piastrinica (<150.000/microL), mentre nel 6,4% (56 pazienti) vi era una riduzione della conta piastrinica di  $\geq 50\%$  del valore basale. In 313 pazienti (35,5%) la conta piastrinica si era ridotta sia in termini di valore assoluto che relativo rispetto al basale.

L'incidenza di trombocitopenia variava in base al tipo e alla durata della terapia con eparina. Su 366 pazienti trattati soltanto con LMWH per <7 giorni, il 18,3% ha sviluppato trombocitopenia vs il 28,3% su 513 pazienti nel gruppo trattato soltanto con UFH e il 55,8% su 68 pazienti che hanno ricevuto entrambi i tipi di eparina (UFH e LMWH).

La trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) è stata sospettata in 76 pazienti (8,6%). In 53 di questi pazienti è stata richiesta una consulenza ematologica in media dopo 4 giorni dall'osservazione della trombocitopenia.

In 20 pazienti è stato somministrato un inibitore diretto della trombina (argatroban, lepirudina, bivaluridina), in media 27 ore dopo aver sospettato la HIT.

La trombocitopenia è stata associata anche ad un rischio superiore di infarto miocardico (OR 2,1; 95% CI 1,5-2,8;  $p < 0,001$ ) e di insufficienza cardiaca congestizia (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,6;  $p = 0,01$ ). Dopo aggiustamento di importanti covariabili, la trombocitopenia rimaneva un fattore predittivo indipendente di eventi trombotici ed emorragici.

Tra coloro che hanno sviluppato trombocitopenia, il 5,1% è deceduto vs 1,6% nel gruppo senza trombocitopenia (OR 3,4; 95% CI 2,1-5,6;  $p < 0,001$ ).

La riduzione relativa della conta piastrinica oltre il 70% rappresentava il fattore predittivo indipendente più forte di mortalità (OR 13,4; 95% CI 6,5-27,6;  $p < 0,001$ ), seguita dalla riduzione relativa della conta piastrinica del 50-70%, classe di Killip più elevata, insorgenza di complicanze tromboemboliche, età avanzata e maggiore durata della terapia con eparina.

In questo studio, tuttavia, sia fra i pazienti trattati con UFH che con LMWH, è stata osservata un'incidenza di trombocitopenia superiore a quella riportata in studi precedenti.

Diverse sono le possibili spiegazioni:

- la definizione di trombocitopenia non era univoca nei vari studi (in questo, ad esempio, è stata inclusa anche la riduzione relativa della conta piastrinica  $\geq 50\%$  rispetto al valore basale, comprensiva del range normale);
- negli RCT, l'eparina è stata utilizzata nell'ambito di sindrome coronarica acuta e profilassi del tromboembolismo venoso dopo intervento chirurgico elettivo dell'anca, mentre in questo

studio i pazienti non sono stati selezionati ed erano trattati con eparina per patologie cardiache e non, sia in ambito medico che chirurgico;

- i pazienti che in questo studio hanno sviluppato trombocitopenia avevano una conta piastrinica e un indice di massa corporea inferiori, mentre i fattori associati a trombocitopenia in studi precedenti (età avanzata, sesso femminile, uso di eptifibatide o inibitori della glicoproteina IIb o IIIa) non sono risultati predittivi.

In questo studio è stata osservata una correlazione diretta tra tipo, via di somministrazione, durata della terapia con eparina e probabilità di insorgenza di trombocitopenia; in particolare, la somministrazione endovenosa di UFH era associata ad un rischio superiore rispetto alla via sottocutanea.

Inoltre, mentre l'insorgenza della trombocitopenia indotta da eparina di solito si manifesta 5-10 giorni dopo l'inizio del trattamento, in questo studio il tempo medio intercorso tra somministrazione di eparina e diagnosi di trombocitopenia è stato di 55 ore.

Anche se lo studio ha dimostrato una chiara associazione tra sviluppo di trombocitopenia ed esiti clinici negativi a breve termine, è vero altresì che presenta alcuni limiti, insiti negli studi osservazionali, in cui i fattori non misurati possono aver confuso 1 o più associazioni osservate.

Ad esempio in alcuni casi, per l'arruolamento dei pazienti è richiesto il consenso informato, ciò potrebbe aver determinato la selezione di pazienti in migliori condizioni di salute. Inoltre, era a totale discrezione dell'investigatore quando definire il monitoraggio, la valutazione diagnostica e il trattamento della trombocitopenia. Pertanto, la correlazione temporale tra trombocitopenia e insorgenza di eventi non fatali potrebbe non essere stata definita in modo completo. Infine, alcuni esiti (infarto miocardico e insufficienza cardiaca congestizia) potrebbero essere insorti prima che la trombocitopenia fosse documentata.

Nonostante i limiti dello studio, comunque, sembra chiaro che la trombocitopenia si verifica frequentemente in seguito ad una terapia prolungata con eparina ed è fortemente associata a esiti clinici sfavorevoli a breve termine.

La riduzione relativa della conta piastrinica rappresenta un importante fattore predittivo di mortalità indipendente da tutte le cause in pazienti ospedalizzati.

#### **Riferimento bibliografico**

Oliveira GBF et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia in patients treated with prolonged heparin therapy. Arch Intern Med 2008; 168: 94-102.

#### **Rischio di tromboembolismo dopo interruzione a breve termine del trattamento con warfarin**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

I medici sono, spesso, posti di fronte ad una scelta difficile quando i pazienti in trattamento con un anticoagulante orale, come il warfarin, necessitano di un intervento chirurgico minore, poiché il rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto al rischio di eventi tromboembolici associati all'interruzione del trattamento.

Le tre possibilità di scelta includono il mantenimento del trattamento con warfarin, la sospensione dello stesso per un periodo variabile e la sostituzione della terapia con altri anticoagulanti a breve durata d'azione come l'eparina a basso peso molecolare, al fine di consentire un controllo immediato dei valori della coagulazione.

A causa della rilevazione di notevoli discrepanze tra le varie raccomandazioni suggerite dalle linee guida pubblicate, tra l'altro, non supportate da alcuna evidenza scientifica a causa della scarsa disponibilità di studi, è stato condotto uno studio prospettico osservazionale di coorte, su pazienti



statunitensi, con l'obiettivo di valutare l'incidenza del rischio di eventi tromboembolici e di sanguinamento associati all'interruzione a breve termine del trattamento con warfarin per interventi chirurgici minori; è stato valutato, inoltre, il numero di giorni di sospensione della terapia con warfarin e la frequenza d'uso del trattamento anticoagulante sostitutivo a base di eparina a basso peso molecolare.

La coorte è stata assemblata utilizzando i dati estrapolati da un software già adoperato nello studio ACTION (Anticoagulant Consortium to Improve Outcome Nationally, *Hylek EM. J Thromb Thrombolysis. 2003; 16: 83-6.*) per monitorare i pazienti in terapia con warfarin e registrare i dati di inserimento e i risultati (CoumaCare, fornito gratuitamente da Bristol Myers Squibb negli Stati Uniti). Le sedi di registrazione coinvolte sono state 174, ma di queste solo 101 avevano i requisiti tecnologici richiesti per il corretto svolgimento dello studio. Il personale addetto all'inserimento dei dati (medici di medicina generale) è stato adeguatamente formato in accordo al protocollo di studio. Sono state registrate le seguenti caratteristiche: il reclutamento dei pazienti, le procedure per il consenso informato, la data di inserimento di ciascun paziente e gli eventi indesiderati riportati. I dati sono stati, poi, trasmessi da ciascun software a un computer centrale di controllo e di analisi. L'arruolamento dei pazienti è stato condotto per circa 2 anni, dal 4 Aprile 2000 al 6 Marzo 2002. Sono stati considerati eleggibili i pazienti di età uguale e superiore ai 18 anni e che avevano firmato il consenso informato. Sulla base di una revisione diretta dei registri, sono stati inclusi nello studio tutti gli episodi di interruzione del trattamento con warfarin per un intervento chirurgico ambulatoriale, di cui sono state successivamente indicate le precise modalità di svolgimento.

I ricercatori hanno stabilito come outcome primari l'evento tromboembolico o l'evento emorragico verificatisi entro 30 giorni dalla data d'interruzione del trattamento con warfarin; l'emorragia è stata definita di grado maggiore, nel caso in cui il sanguinamento avesse costretto il paziente a ricovero ospedaliero e trasfusione, e di grado clinicamente rilevante ma non grave, nel caso in cui il paziente avesse ricevuto solo cure mediche ambulatoriali.

Su un totale di 1584 episodi potenzialmente rilevanti di interruzione del trattamento, sono stati selezionati 1293 casi; il motivo principale di esclusione è stata la procedura dell'intervento (si trattava di interventi su pazienti ricoverati). Tra questi, sono stati arruolati 1024 pazienti, con età media pari a 71,9 anni; il 42,8% (438 pazienti) era di sesso femminile.

La fibrillazione atriale è risultata la causa più frequente di indicazione d'uso terapeutico del warfarin (550 pazienti), seguita da tromboembolia venosa (144 pazienti) e presenza di valvole cardiache sostituite (132 pazienti); il 7,1% dei pazienti arruolati sarebbe stato considerato ad alto rischio di tromboembolia (protesi alla valvola mitrale, recenti episodi di tromboembolia venosa, neoplasie maligne). I più frequenti interventi chirurgici minori analizzati sono stati colonscopia (n=324), interventi odontoiatrici (n=323) e oftalmici (n=116); 530 interventi sono stati classificati come "altri" e includevano iniezioni epidurali, biopsie e interventi cutanei.

Soltanto nell'8,3% dei casi di interruzione del trattamento, i pazienti hanno ricevuto, nel periodo peri-operatorio, terapia a base di eparina, prevalentemente eparina a basso peso molecolare (108/1293). La durata di interruzione del trattamento è stata variabile, ma nella maggior parte dei casi è stata calcolata pari a 5 giorni o meno.

Durante i 30 giorni del periodo di follow-up, sono stati registrati 7 casi, su 1024 pazienti (0,7%; 95% CI, 0,3%-1,4%), di eventi tromboembolici post-operatori (4 arteriosi, 3 venosi); nessuno di questi 7 pazienti aveva ricevuto terapia eparinica peri-operatoria e 2 sarebbero stati considerati ad alto rischio tromboembolico.

Il rischio di tromboembolia è risultato più elevato quando il trattamento a base di warfarin veniva sospeso per un periodo maggiore di 7 giorni (0,4% per 5 giorni o meno, il 2,2% per 7 giorni o più).



6 pazienti (0.6%; 95% CI, 0.2%-1.3%) hanno manifestato fenomeni di sanguinamento post-operatori di gravità maggiore, mentre 17 pazienti hanno presentato episodi di sanguinamento di significato clinico non grave. Di questi 23 pazienti, 14 (4 dei 6 e 10 dei 17) avevano ricevuto una terapia sostitutiva a base di eparina.

Gli autori di questo studio hanno concluso che il rischio di eventi trombotici, associati ad interruzione del trattamento con warfarin per  $\leq 5$  giorni in pazienti con rischio da basso a intermedio, non è comune. Inoltre, "i risultati dello studio - affermano Garcia e collaboratori - avvalorano la proposta dell'American College of Chest Physician che la terapia peri-operatoria anticoagulante non risulta necessaria per la maggior parte dei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, in caso di interruzione per interventi chirurgici minori. Infatti, può essere associata ad un significativo aumento del rischio emorragico e, pertanto, dovrebbe essere oggetto di un trial clinico randomizzato che ne valuti in modo accurato il rapporto rischio/beneficio".

Lo studio presenta dei limiti intrinseci alla tipologia degli studi osservazionali. In primo luogo, una restrizione è rappresentata dalla possibilità di bias di selezione, per cui solamente i pazienti ad alto rischio tromboembolico hanno potuto ricevere eparina. Comunque, dal momento che meno del 10% dell'intera coorte di pazienti è stata sottoposta allo switch con terapia eparinica, gli autori ritengono che eventuali bias di selezione non hanno influenzato in modo significativo i risultati ottenuti. Peraltro, lo studio dovrebbe aver rilevato tutti gli eventi indesiderati importanti, perchè come fonte è stato utilizzato un database realizzato scaricando direttamente i dati registrati per lo più da personale medico che non avrà trascurato le informazioni utili sulle interruzioni della terapia con warfarin, sulle emorragie maggiori, sugli eventi trombotici e sull'uso di eparina.

Nonostante le dimensioni relativamente grandi di questo studio, il numero di eventi tromboembolici è stato basso, per cui è difficile trarre conclusioni definitive circa l'interruzione della terapia specifica per ogni paziente. Tuttavia, tale studio può fornire dati preziosi per i medici per valutare rischi e benefici delle differenti strategie di trattamento peri-operatorio per i pazienti in terapia con warfarin.

#### Riferimento bibliografico

Garcia et al. Risk of Thromboembolism With Short-term Interruption of Warfarin Therapy. Arch Intern Med 2008; 168(1): 63-69

### L'idrocortisone nei pazienti con shock settico

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'idrocortisone è usato nello shock settico, anche se un effetto positivo sulla sopravvivenza è stato riscontrato solo nei pazienti che rimangono ipotensi dopo infusione di liquidi e vasopressori e per i quali i livelli plasmatici di cortisolo non aumentano in maniera adeguata dopo la somministrazione di corticotropina (aumento del cortisolo totale nel plasma  $< 9 \mu\text{g/dl}$  [248 nmol/l]). In questi pazienti, una migliore risposta pressoria alla noradrenalina ed una riduzione della mortalità sono state rilevate a dosi di 200-300 mg/die di idrocortisone iv, dosi che vengono definite "fisiologiche" (*Finfer S, N Engl J Med 2008; 358: 188-90*).

Il *Corticosteroid Therapy of Septic Shock Study* (CORTICUS), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, ha coinvolto 52 Unità di Terapia Intensiva (ICU), di cui due italiane, tra marzo 2002 e novembre 2005, ed ha valutato l'efficacia e la sicurezza di basse dosi di idrocortisone in un'ampia popolazione di pazienti, in particolare in coloro che rispondevano alla corticotropina, nei quali il beneficio dell'idrocortisone non era stato documentato.

Criteri di inclusione sono stati: insorgenza dello shock (pressione sistolica  $< 90$  mmHg nonostante la somministrazione di liquidi e vasopressori per almeno un'ora) nelle 72 ore precedenti,

ipoperfusione o disfunzione d'organo attribuibili alla sepsi. Sono stati esclusi pazienti con un'aspettativa di vita <24 ore, immunodepressi, che avevano ricevuto un trattamento con corticosteroidi a lungo termine, negli ultimi 6 mesi, o a breve termine, nelle ultime 4 settimane.

Degli 800 pazienti programmati, ne sono stati arruolati solo 499 (età media  $63 \pm 14,5$ ) a causa del lento reclutamento, l'esaurimento dei fondi e delle scorte del farmaco.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 50 mg di idrocortisone iv (n=251) o placebo (n=248) ogni 6 ore per 5 giorni, quindi ogni 12 ore dal giorno 6 al giorno 8, infine ogni 24 ore dal giorno 9 al giorno 11, per un totale di 29 dosi.

L'end point primario è stato il tasso di mortalità a 28 giorni (periodo di follow-up) in pazienti che non avevano risposto alla corticotropina. Gli end point secondari sono stati: il tasso di mortalità in pazienti che avevano risposto alla corticotropina a 28 giorni, e in tutti i pazienti ad 1 anno dalla randomizzazione; reversione del danno d'organo (definito con un punteggio di 3 o 4 in accordo al *Sequential Organ Failure Assessment* [SOFA]); e la durata di ricovero nell'IUC.

La sicurezza è stata valutata registrando gli eventi avversi, in particolare: superinfezione (nuova infezione insorta dopo 48 ore o più ore dall'inizio del trattamento), sanguinamento gastrointestinale, iperglicemia, ipernatriemia, debolezza muscolare, stroke, infarto miocardico acuto, ischemia periferica.

233 pazienti (46,7%), di cui 125 nel gruppo idrocortisone e 108 nel gruppo placebo, non hanno risposto alla corticotropina. Al giorno 28, non risultavano differenze significative nella mortalità tra i pazienti dei due gruppi di trattamento che non avevano risposto alla corticotropina (39,2% idrocortisone vs 36,1% placebo;  $p=0,69$ ). La percentuale di mortalità risultava simile anche nei pazienti responsivi alla corticotropina (28,8% idrocortisone vs 28,7% placebo;  $p=1,00$ ). 86 pazienti nel gruppo idrocortisone (34,3%) e 78 nel gruppo placebo (31,5%) sono morti ( $p=0,51$ ).

Il gruppo idrocortisone presentava una più rapida reversione dello shock rispetto al gruppo placebo; tuttavia, nei pazienti trattati con idrocortisone si riscontrava una maggiore incidenza di superinfezioni (OR combinato 1,37, 95% CI 1,05-1,79).

L'idrocortisone non riduce la mortalità in pazienti con shock settico, anche se accelera la reversione dello shock. Questo potrebbe essere dovuto ad un aumento dell'incidenza di superinfezioni e di nuovi episodi settici. Non è stato registrato alcun beneficio in pazienti che non hanno risposto alla corticotropina.

Gli autori concludono che l'idrocortisone non può essere raccomandato nella terapia dello shock settico, e il test alla corticotropina non può essere considerato predittivo della risposta farmacologica. L'idrocortisone potrebbe comunque avere un ruolo in quei pazienti trattati tempestivamente dopo l'insorgenza dello shock settico e che rimangono ipotesi nonostante la somministrazione di alte dosi di un vasopressore.

S. Finfer, nell'editoriale di accompagnamento, giudica il CORTICUS uno studio valido, ma non in grado di definire il ruolo terapeutico dei corticosteroidi nello shock settico.

Lo studio, si colloca nel contesto di linee guida sull'uso dei corticosteroidi a dosaggi cosiddetti "fisiologici" in pazienti con ridotta risposta alla corticotropina, emanate sulla base di pochi trial, raccolti in una metanalisi (Annane et al., BMJ 2004, 329: 480-8) che ha coinvolto 464 pazienti. Le linee guida si basano essenzialmente su un lavoro condotto dallo stesso autore della metanalisi (Annane et al. JAMA 2002, 288: 862-71), in cui la riduzione del tasso di mortalità in pazienti "non responders" alla corticotropina e trattati con idrocortisone, viene evidenziata solo dopo aggiustamenti statistici.

Rispetto agli studi precedenti, il CORTICUS ha come punto di forza un numero di pazienti arruolati (n= 499) che, sebbene inferiore a quello prestabilito, è stato di entità comparabile a quello della

metanalisi, risultando così, il più ampio studio sull'uso di corticosteroidi nel trattamento dello shock settico.

L'editorialista sottolinea che il minor numero di morti nel gruppo controllo rispetto a quello atteso, e l'interruzione precoce, conferiscono allo studio una potenza di meno del 35% per rilevare una riduzione del 20% del rischio relativo di morte. Pertanto, il CORTICUS presenta una potenza insufficiente a rilevare importanti effetti della terapia.

Una metanalisi che combinasse i risultati del CORTICUS con quelli degli studi precedenti, probabilmente non sarebbe in grado di supportare l'uso dei corticosteroidi nel trattamento dello shock settico; inoltre, emergerebbe che il test alla corticotropina non avrebbe valore predittivo della risposta alla terapia corticosteroidica.

Finfer conclude che tre sono le indicazioni del CORTICUS, e degli studi precedenti:

-**per il medico**, la più rapida reversione dello shock nei pazienti trattati con corticosteroidi, può portare ad una rapida sospensione dei vasopressori, ma non è predittiva di un miglioramento della sopravvivenza

-**per i ricercatori**, l'incertezza sull'uso dei corticosteroidi nello shock settico rimane; è necessario aumentare significativamente il numero di pazienti arruolati per ottenere risultati consistenti

-**per la stesura delle linee guida**, piccoli trial o metanalisi possono essere fuorvianti sia a causa di errori casuali che sistematici dovuti ad es. a limitazioni metodologiche degli studi più datati.

#### Riferimenti bibliografici

Sprung CL et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358: 111-24.

Finfer S Corticosteroids in septic shock. N Engl J Med 2008; 358: 188-90.

### Chemioterapia adiuvante del cancro della mammella “povero” di recettori per gli estrogeni: metanalisi di trial randomizzati

A cura della Dott.ssa Daniela Piccioni

Il decorso del tumore iniziale della mammella dipende dallo stato dei linfonodi e dalle caratteristiche biologiche del tumore primario, in particolare la presenza dei recettori estrogenici (ER). Se il tumore primario reciso è “povero” di ER, il rischio di recidiva a 5 anni è molto alto e la terapia ormonale ha poco effetto, mentre sono di particolare interesse i risultati ottenuti con la chemioterapia adiuvante.

Poiché un trial di chemioterapia adiuvante può includere un numero troppo esiguo di pazienti il cui tumore è “povero” di ER per raggiungere la stabilità statistica, gli effetti di questo trattamento sulle recidive e la mortalità, specialmente nel lungo termine, sono meglio studiati da metanalisi, periodicamente aggiornate, dei principali studi clinici randomizzati.

L'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) è stato creato nel 1984-85 per coordinare metanalisi quinquennali relative a donne con cancro della mammella iniziale (EBCTCG, Treatment of early breast cancer. Volume 1: Worldwide Evidence 1985-1990, Oxford University Press, 1990; EBCTCG, Lancet 1992; 339: 1-15, 71-85; EBCTCG, Lancet 1998; 352: 930-42; Lancet 2005; 339: 1687-717). L'ultimo studio condotto è qui presentato; analizza gli effetti della polichemioterapia adiuvante vs nessuna chemioterapia nel cancro della mammella “povero” di ER, includendo non solo gli studi in cui non è stato somministrato tamoxifene, ma anche quelli in cui il tamoxifene è stato somministrato ad entrambi i gruppi.

La revisione è stata condotta su 96 trial, iniziati dal 2000 e con l'ultimo follow-up nel 2005-06. Le informazioni sono state reperite da 20.000 donne con tumore a bassa densità di ER, trattate con chemioterapia (gli autori qui si riferiscono ad un trattamento prolungato con combinazioni standard di farmaci, ad es. cicli di CMF, FAC o FEC, dove C=ciclofosfamide, M=metotrexato, F=5-fluorouracile, A=doxorubicina, E=epirubicina), tamoxifene o entrambe. 6000 donne erano incluse in 46 trial di confronto polichemioterapia vs no chemioterapia, di cui 3000 per il confronto chemioterapia vs nessuna terapia e 3000 per il confronto chemioterapia + tamoxifene vs solo tamoxifene (date di inizio degli studi tra il 1975 ed il 1996). Le restanti 14.000 pazienti avevano

partecipato a 50 trial tamoxifene vs no tamoxifene (3000 per il confronto tamoxifene vs nessuna terapia e 11.000 per il confronto tamoxifene+polichemioterapia vs polichemioterapia; date di inizio degli studi tra il 1972 e il 1993).

Nelle pazienti coinvolte gli ER erano assenti o poco espressi (<10 femtomoli/mg di proteina citosolica); forse, alcuni casi erano falsi negativi.

Lo scopo è stato verificare l'efficacia della polichemioterapia, del tamoxifene e della loro combinazione nel ridurre la recidiva e la mortalità correlate al cancro della mammella “povero” di ER nelle diverse fasce di età.

Nelle donne (età <50 o 50-69 anni) incluse nei trial di confronto polichemioterapia vs no chemioterapia, la prima riduceva la recidiva, la mortalità per tumore alla mammella e quella per qualsiasi causa.

Nelle donne di età <50 anni (1907, 15% con linfonodi positivi) i rischi a 10 anni sono stati: recidiva 33% vs 45% (rapporto 0.73, 2p<0.00001), mortalità per tumore alla mammella 24% vs 32% (rapporto 0.73, 2p=0.0002), morte per qualsiasi causa 25% vs 33% (rapporto 0.75, 2p=0.0003).

Nelle donne di età 50-69 anni (3965, 58% con linfonodi positivi) i rischi a 10 anni sono stati: recidiva 42% vs 52% (rapporto 0.82, 2p<0.00001), mortalità per tumore alla mammella 36% vs 42% (rapporto 0.86, 2p=0.0004), morte per qualsiasi causa 39% vs 45% (rapporto 0.87, 2p=0.0009).

I dati riportati indicano che il tamoxifene ha poco effetto su recidiva e mortalità nelle donne che presentavano cancro della mammella “povero” di ER e non modifica significativamente l'effetto della polichemioterapia.

Nelle donne con cancro della mammella “povero” di ER e con un'età < 50 o 50-69 anni, la polichemioterapia adiuvante usata era sicura (avevano, infatti, pochi effetti sulla mortalità per cause diverse dal tumore della mammella), e produceva una sostanziale riduzione dei rischi di recidiva e morte a 10 anni.

Questa revisione trova un limite nella scarsa definizione delle pazienti esaminate, facendo riferimento ad un gruppo eterogeneo di donne con tumore della mammella “povero” di ER.

La metanalisi ha dimostrato l'efficacia delle “vecchie” polichemioterapie nel cancro della mammella “povero” di ER, in particolare nelle donne con età < 50 e 50-69 anni. Più recenti o future terapie adiuvanti potranno ridurre in misura maggiore il rischio di recidiva e di mortalità da cancro mammario.

### Riferimento bibliografico

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29-40.

L'editoriale di accompagnamento mette in luce come le metanalisi dell'EBCTCG, nel loro insieme, descrivono l'importanza della chemioterapia nel cancro della mammella estrogeno negativo e suggeriscono un effetto benefico della chemioterapia adiuvante nelle donne con linfonodo sia negativo che positivo, con una riduzione del rischio di mortalità a 10 anni del 6-8 %.

R. Yerushalmi e K. Gelmon, autori dell'editoriale, evidenziano due limiti principali della metanalisi:

- gli studi inclusi si basavano su un criterio esclusivamente anatomico di eleggibilità del tumore e del coinvolgimento linfonodale, i trial attuali, invece, definiscono il tumore della mammella dallo stato ormonale, quindi dalla presenza o meno dell'overespressione del recettore per l'Epidermal Growth Factor (HER-2);
- il test per la valutazione degli estrogeni non era sempre ben validato, questo potrebbe spiegare la non classificazione dello stato ormonale. Il termine “povero” di ER utilizzato più volte nella metanalisi non è soddisfacente per descrivere la misura di densità e affinità recettoriale che oggi rappresentano un fattore predittivo della malattia.

Un ulteriore problema è rappresentato dall'esclusione delle donne più anziane; infatti, i risultati diventano statisticamente significativi solo analizzando insieme le donne di età compresa tra 50-59 e quelle tra 60-69 anni.

Sebbene la metanalisi suggerisca l'importanza della chemioterapia adiuvante, sarebbe utile uno studio di confronto tra pazienti definite triple negative (senza recettori estrogenici, progestinici e HER-2) e quelle estrogeno negative, ma con un'overespressione dell'HER-2.

Quest'ultima metanalisi dell' EBCTCG conferma il contributo della chemioterapia nella riduzione di recidiva del cancro della mammella ER negativo, ma ulteriori sforzi devono essere compiuti per definire i vari sottotipi di questo tumore, lo studio di regimi terapeutici meno debilitanti ma efficaci, e lo sviluppo di nuove strategie per coloro che non vengono curate con la chemioterapia convenzionale.

#### Riferimento bibliografico

Yerushalmi R, Gelmon K. Chemotherapy for oestrogen-receptor-negative breast cancer, *Lancet* 2008; 371: 4-5.

### **Peginterferone $\alpha$ -2a/ $\alpha$ -2b +ribavirina nel trattamento dell'ECC in pazienti HIV+**

A cura della Dott.ssa Patrizia Berto

L'Epatite Cronica C (ECC) nei soggetti infetti da virus dell'HIV rappresenta una grave comorbidità in termini clinici e sociali: l'HIV infatti ne accelera il decorso verso la cirrosi epatica, che rapidamente si scompensa nel 5-10% dei soggetti con co-infezione, rendendo l'epatopatia scompensata la seconda causa di morte (dopo l'AIDS stesso) nei pazienti HIV+. La terapia con peginterferone  $\alpha$ -2a o  $\alpha$ -2b in associazione con ribavirina è l'attuale standard di cura, efficace nel 54-63% dei soggetti: il confronto del rapporto costo-efficacia di questi due farmaci ha costituito l'obiettivo di questo recente studio italiano.

Le due alternative sono state confrontate mediante l'adattamento italiano di un modello di Markov precedentemente pubblicato (*Salomon SA, et al. Cost-effectiveness of treatment of chronic hepatitis infection in an evolving patient population. JAMA 2003; 290: 228-37*). Il modello epidemiologico riproduce tutti gli stadi della malattia, dall'acquisizione dell'infezione al decesso, identificandone i diversi stadi sulla base dell'entità del danno epatico provocato dallo stato di fibrosi e includendo anche gli stadi avanzati quali la cirrosi scompensata, l'epatocarcinoma ed il trapianto di fegato. Il paziente di riferimento è un maschio o una femmina di 40 anni, che riceve uno dei due trattamenti per 48 settimane, con un costo rispettivamente di € 14.750 e € 13.800 per peginterferone  $\alpha$ -2a e peginterferone  $\alpha$ -2b.

In mancanza di dati di confronto diretti tra le due terapie, la risposta virologica sostenuta dei due farmaci è stata derivata indirettamente da due differenti studi clinici internazionali di recente pubblicazione, in cui le caratteristiche demografiche e cliniche delle coorti in studio erano sovrapponibili. I costi diretti associati agli stadi di progressione della malattia epatica sono stati desunti da stime italiane, che indicano un costo annuo per paziente crescente all'aumentare della gravità della malattia: il costo diretto di gestione di un paziente con ECC è di € 250 circa, di € 350 circa in presenza di cirrosi compensata e di € 5.500 se scompensata (valori 2005). Il carcinoma epatico ha un costo medio di € 6.000 per anno per paziente, mentre il costo di un paziente trapiantato è nell'ordine dei € 65.000.

In mancanza di dati italiani, la stima della sopravvivenza media ed il valore dei QALY (Quality Adjusted Life Years - Anno di vita aggiustato per la qualità della vita) sono stati desunti dalla



letteratura internazionale: per i differenti livelli di fibrosi, il punteggio di utilità è intorno a 0,81-0,87; esso decresce all'aumentare della gravità, fino a 0,23 per il paziente affetto da epatocarcinoma. Indipendentemente dal genotipo di virus HIV, peginterferone  $\alpha$ -2a è sempre dominante (minori costi a fronte di maggior efficacia) rispetto al peginterferone  $\alpha$ -2b. Questo sembra essenzialmente dovuto ai minori costi di gestione degli stadi di progressione dell'ECC nel braccio peginterferone  $\alpha$ -2a+ribavirina, nonostante i più alti dosaggi di ribavirina utilizzati in questo schema aumentino il costo totale della terapia farmacologica.

In conclusione, nelle assunzioni fatte nel modello e pur sottolineando la mancanza di dati di letteratura italiani, gli autori suggeriscono l'associazione peginterferone  $\alpha$ -2a ribavirina come terapia costo-efficace nella gestione dei pazienti affetti da ECC-HIV.

#### Riferimento bibliografico

Ravasio R. Costo efficacia di peginterferone  $\alpha$ -2a+ribavirina versus peginterferone  $\alpha$ -2b+ribavirina nel trattamento dell'epatite cronica di tipo C in pazienti HIV co-infetti. *Pharmacoeconomics* IRA 2008; 10, 37-47.

### Sicurezza ed efficacia di cicli ripetuti di rituximab in pazienti con artrite reumatoide in fase attiva

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Le cellule B sono ritenute un valido bersaglio per la terapia dell'artrite reumatoide (AR). Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico che lega l'antigene CD20 sulla superficie delle cellule pre-B e delle cellule B. Il legame dell'anticorpo a CD20 attiva eventi di citotossicità cellulo- e complemento-mediata e promuove l'apoptosi delle cellule che espongono questo antigene; la somministrazione di rituximab produce, di conseguenza, una graduale e reversibile deplezione dei linfociti B periferici senza compromettere direttamente la generazione di queste cellule da parte del midollo osseo.

L'efficacia e la sicurezza di singoli cicli di rituximab sono state valutate in studi precedenti (*Edwards et al. NEJM* 2004, 350: 2572-81; *Edwards et al. Rheumatology* 2001, 40: 205-11; *Emery et al., Arthritis Rheum* 2006, 54: 1390-400; *Cohn et al., Arthritis Rheum* 2006, 54: 2793-806). Poiché l'AR è una malattia cronica, il trattamento farmacologico che ha come bersaglio le cellule B deve essere mantenuto nel tempo per ottenere un controllo continuativo della malattia. Da qui, l'importanza di valutare il rapporto beneficio/rischio di un trattamento ripetuto con rituximab.

Lo scopo dello studio di Keystone et al. è stato determinare l'efficacia e la sicurezza di cicli addizionali di rituximab in pazienti affetti da AR in fase attiva e già trattati con il farmaco.

Lo studio in aperto estende nel tempo i dati raccolti da 1039 pazienti, che hanno ricevuto singoli cicli di rituximab durante trial di fase IIa/IIb e III e che sono stati poi sottoposti ad ulteriori cicli di somministrazione dell'anticorpo. Ogni ciclo di rituximab consiste nell'infusione endovenosa di 1000 mg di rituximab nei giorni 1 e 15, dopo premedicazione con 100 mg ev di metilprednisolone assieme ad un breve ciclo di glucocorticoidi per os (60 mg/die dal secondo al settimo giorno e 30 mg/die dall'ottavo al tredicesimo giorno). I pazienti erano eleggibili per un successivo trattamento in base all'entità della risposta e se in presenza di malattia ancora in fase attiva. L'intervallo di tempo minimo tra due cicli era di 16 settimane. E' stata consentita una terapia con FANS e i pazienti hanno ricevuto una terapia di base con metotrexato (10-25 mg/settimana).

L'efficacia è stata valutata 24 settimane dopo ogni ciclo, utilizzando i criteri dell'*American Collage of Rheumatology* (ACR20, ACR50 e ACR70), quelli del *European League Against Rheumatism* (EULAR), quelli del *Disease Activity Score in 28 joints* (DAS28), le variazioni dell'indice di disabilità secondo *Health Assessment Questionnaire*, e i parametri del *Medical Outcome Study*



*Short Form 36 scores.* I risultati sono stati stratificati sulla base della precedente esposizione ad inibitori del TNF $\alpha$ . La sicurezza è stata valutata registrando la comparsa degli eventi avversi (in accordo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3*), la comparsa di infezioni, la comparsa di anticorpi anti-chimerici, la riduzione nei livelli serici di IgG, IgM e IgA, e le cinetiche delle cellule B.

Al momento dell'arruolamento l'età media dei pazienti era  $51,9 \pm 11,9$  anni, 80% erano donne e la durata media di malattia era  $10,8 \pm 7,9$  anni. 570 pazienti hanno ricevuto almeno 2 cicli, 191 hanno ricevuto 3 cicli, 40 pazienti hanno ricevuto 4 cicli e 3 pazienti hanno ricevuto 5 cicli di rituximab. Il *follow up* della maggior parte dei pazienti (839) è stato superiore ad un anno.

Nei 254 pazienti che hanno ricevuto almeno 2 cicli, con un periodo di *follow up* fino a 24 settimane, la percentuale che ha raggiunto l'ACR20 (72%) è stata paragonabile a quella misurata dopo il primo ciclo (65%), indipendente dal precedente uso di inibitori del TNF $\alpha$ . Anche le risposte ACR50 e ACR70 sono state paragonabili nei due gruppi, e non correlate all'uso di inibitori di TNF $\alpha$ . La percentuale di pazienti che ha mostrato una risposta moderata/buona (EULAR) è risultata superiore dopo il secondo ciclo (88%) rispetto al primo (79%), mentre la percentuale di pazienti in remissione (EULAR) è stata il doppio nei pazienti che hanno ricevuto 2 cicli rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un solo ciclo (13% vs 6%).

Il punteggio DAS28 è stato valutato in pazienti che hanno ricevuto fino a 3 cicli di terapia. Il punteggio DAS28 è diminuito, rispetto al valore basale, in seguito alla somministrazioni di rituximab; questi cambiamenti sono stati mantenuti fino a 24 settimane dal primo, dal secondo o dal terzo ciclo, il tutto indipendentemente dall'assunzione di inibitori di TNF $\alpha$ .

I *drop-out* per eventi avversi sono stati complessivamente del 4% (38/1039): 3% (29/1039) dopo il primo ciclo e 2% (9/570) dopo il secondo ciclo.

Gli eventi avversi che hanno causato l'abbandono sono stati associati all'infusione (33%) e all'aggravamento della malattia (20%). Gli eventi avversi più comuni sono stati quelli acuti, lievi-moderati, associati all'infusione, che si sono attenuati con il proseguimento della terapia. Il tasso di infezioni gravi dopo il primo ciclo (5,1/100 anni-paziente) è rimasto stabile dopo i successivi cicli. La percentuale di pazienti con livelli di IgM e IgG  $<0.5$  g/L (stabilito come limite inferiore normale; LLN) è aumentata con il ripetersi dei cicli di rituximab; ciò nonostante il numero di infezioni gravi nei pazienti con bassi livelli di IgM o IgG è risultato paragonabile a quello dei pazienti con un livello anticorpale superiore ad LLN. I pazienti con anticorpi antichimerici (9.2%) non hanno mostrato un decremento della risposta al trattamento e non hanno presentato problemi aggiuntivi di sicurezza.

Lo studio descritto aggiunge nuovi dati sull'efficacia e sulla sicurezza di rituximab come terapia dell'AR. I dati presentati dimostrano che, in pazienti affetti da AR in fase attiva, cicli ripetuti di rituximab producono una risposta clinica sostenuta senza la comparsa di effetti avversi nuovi rispetto a quelli già noti.

#### **Riferimento bibliografico**

Keystone et al., Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896-908.

Si segnala, che nell'ultimo numero di *Arthritis & Rheumatism* è stata pubblicata una rassegna sugli effetti del rituximab sull'immunocompetenza nel corso di malattie autoimmuni (Looney et al., *Arthritis Rheum* 2008; 58: 5-14).

**Valutazione dell'incidenza e della gravità della discinesia tardiva in pazienti in terapia con aripiprazolo o aloperidolo per il trattamento della schizofrenia: un'analisi a posteriori<sup>1</sup>**

A cura delle Dott.sse Daniela Carli e Sandra Sigala

La discinesia tardiva è un disordine grave del movimento, disabilitante, spesso non reversibile e rappresenta l'effetto collaterale iatrogeno principale nella terapia a lungo termine con antipsicotici tipici.

E' importante sottolineare che, nello spettro dei disordini schizofrenici, i disturbi del movimento sono spesso una manifestazione della malattia; tuttavia, i pazienti in trattamento con antipsicotici tipici sembrano avere una più frequente tendenza a sviluppare discinesia tardiva, favorita anche dalla presenza di fattori di rischio, quali l'elevato dosaggio del farmaco per lungo tempo e un'elevata affinità del principio attivo per i recettori dopaminergici  $D_2$ . Altri fattori di rischio sembrano essere l'età avanzata, il sesso femminile, la presenza di disturbi extra-piramidali a precoce insorgenza, l'utilizzo di agenti anticolinergici, di sostanze d'abuso, una grave compromissione cognitiva, la presenza di un elevato valore nella scala dei sintomi negativi e una diagnosi di diabete mellito.

Trial clinici condotti con gli antipsicotici atipici hanno dimostrato che i pazienti presentano una minor incidenza di disordini del movimento rispetto ai pazienti in trattamento con antipsicotici tipici; inoltre, se la discinesia tardiva si manifesta comunque, la gravità dei sintomi sembra essere minore.

L'aripiprazolo è un antipsicotico atipico con un meccanismo d'azione che lo differenzia dagli altri antipsicotici atipici, che agiscono principalmente come antagonisti dei recettori serotoninergici  $5HT_{2A}$  e dei recettori dopaminergici  $D_2$ . L'aripiprazolo è, infatti, un agonista parziale dei recettori dopaminergici  $D_2$  e serotoninergici  $5HT_{1A}$  ed un antagonista dei recettori  $5HT_{2A}$ , un profilo farmacologico potenzialmente protettivo nei confronti dell'insorgenza di effetti extrapiramidali.

In questo studio sono stati analizzati i dati di due trial<sup>2</sup> controllati e randomizzati condotti in doppio cieco, sia per la fase acuta che cronica di trattamento. La durata complessiva è stata di 52 settimane. L'obiettivo era confrontare l'incidenza di discinesia tardiva in pazienti schizofrenici (secondo i criteri del Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders-IV ed, DMS-IV) trattati con aripiprazolo o aloperidolo.

Sono stati valutati un totale di 1452 pazienti tra i 18 e i 65 anni arruolati nei due studi che non presentavano discinesia tardiva pregressa o al momento dell'inclusione; 1294 pazienti (59% uomini e 41% donne), sono stati trattati con aloperidolo (N=433) o aripiprazolo (N=861).

Per valutare l'insorgenza di discinesia tardiva sono state utilizzate la Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) e i Research Diagnostic Criteria (RDC) suggeriti da Schooler e Kane<sup>3</sup>.

Dei 1294 pazienti inclusi nello studio originale, 1290 sono stati inseriti nel braccio per la valutazione della sicurezza. Fra questi, 14 soggetti (9 trattati con aripiprazolo e 5 con aloperidolo) sono stati esclusi dall'analisi a causa dell'assenza dei dati relativi alla AIMS. Dei rimanenti 1276, 1177 (786 in terapia con aripiprazolo e 391 con aloperidolo) soddisfacevano tutti i criteri di inclusione richiesti per l'analisi post-hoc, mentre 99 pazienti sono stati esclusi perchè presentavano sintomi di discinesia tardiva al reclutamento.

I pazienti assegnati al gruppo di trattamento con aripiprazolo hanno ricevuto una dose iniziale di 30 mg/die, ridotta dopo la prima settimana a 20 mg/die, se necessario.

I pazienti in trattamento con aloperidolo hanno assunto una dose giornaliera di 5 mg per i primi 3 giorni, aumentata poi a 10 mg/die per altri 4 giorni; in caso di intolleranza dopo la prima settimana di trattamento, il dosaggio era portato a 7 mg/die.

I risultati riportati nello studio dimostrano che:

- Una percentuale assoluta di comparsa *ex-novo* di discinesia tardiva (valutata ad ogni visita per tutta la durata del trial) è inferiore nei pazienti trattati con aripiprazolo rispetto a quelli trattati con aloperidolo: 5.09% [n=40/786] vs 11.76% [n=46/391] rispettivamente,  $p < .0001$ ;
- L'insorgenza di discinesia tardiva al termine dello studio resta comunque inferiore nel gruppo trattato con aripiprazolo rispetto a quello trattato con aloperidolo: 1.53% [N=12/786] vs 6.91% [N=27/391] rispettivamente,  $p < .0001$ ;
- La frequenza di discinesia tardiva sia nelle ultime due visite che annuale è significativamente più bassa nei pazienti trattati con aripiprazolo rispetto ai trattati con aloperidolo;
- L'insorgenza di discinesia nel gruppo trattato con aripiprazolo compariva più tardi rispetto al gruppo trattato con aloperidolo ed i sintomi erano di entità inferiore;
- Il 57.54% dei pazienti in terapia con aloperidolo ha utilizzato farmaci antiparkinson (non meglio specificati) contro il 23.16% dei pazienti in terapia con aripiprazolo ( $p < 0.0001$ );
- il miglioramento nella scala AIMS è significativamente maggiore nei pazienti trattati con aloperidolo (1.0 vs 0.4;  $p < .001$ ).

Gli autori concludono che il trattamento con aripiprazolo riduce significativamente l'insorgenza di discinesia tardiva rispetto al trattamento con aloperidolo. Osservano tuttavia, che, in pazienti particolarmente vulnerabili, questo effetto collaterale può comunque presentarsi anche nel corso del trattamento con aripiprazolo.

La fisiopatologia della discinesia tardiva è stata associata ad una “up-regulation” dei recettori  $D_2$  striatali, che si osserva sia con farmaci antipsicotici tipici che atipici, anche se altri fenomeni quali la morte cellulare per eccitotossicità e/o stress ossidativo, sono stati di recente chiamati in causa. Gli autori sottolineano che la bassa incidenza di effetti extrapiramidali nei pazienti in terapia con aripiprazolo si osserva nonostante le sue proprietà farmacodinamiche, in particolare l'elevata affinità per i recettori dopaminergici  $D_2$  striatali, in quanto l'aripiprazolo non sembra indurre fenomeni di “up-regulation”.

Viene evidenziato, infine, che uno dei limiti di questo studio è la mancanza di dati relativi all'uso di antipsicotici precedentemente allo studio e quindi sono necessari ulteriori studi, a lungo termine, per validare i risultati dei due trial presentati.

**Conflitto di interesse:** il lavoro è sponsorizzato dalla Bristol-Myers Squibb. Alcuni autori dello studio sono dipendenti della Bristol-Myers Squibb e della Otsuka America Pharmaceutical (proprietari del brevetto), mentre il primo autore dichiara di aver ricevuto dei finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche (inclusa la Bristol-Myers Squibb).

*In Italia l'aripiprazolo, Abilify<sup>®</sup>, è in classe A con PT/PHT.*

#### **Riferimenti bibliografici**

1. Miller del D et al. Comparative assessment of the incidence and severity of tardive dyskinesia in patients receiving aripiprazole or haloperidol for the treatment of schizophrenia: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1901-6.
2. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 325-37.
3. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 486-7.

**Risperidone, aloperidolo e placebo nel trattamento del comportamento aggressivo di sfida in pazienti con disabilità intellettiva: un trial randomizzato controllato**

A cura delle Dott.sse Francesca Parini e Sandra Sigala

Le persone con disabilità intellettiva spesso mostrano una scarsa resistenza nei confronti delle avversità ed una limitata capacità nell'affrontare gli stress, rispondendo a tali eventi con l'aggressività e con comportamenti correlati di sfida, che si presentano con una prevalenza variabile tra il 16 ed il 50% dei casi. E' abitudine comune trattare questa aggressività con farmaci antipsicotici, nonostante non esista alcuna evidenza esplicita sull'uso di tali farmaci in questi pazienti. A tal proposito, il trial clinico NACHBID (Neuroleptics for Aggressive Challenging Behaviour in Intellectual Disability), i cui risultati sono presentati in questo articolo, si propone di confrontare l'efficacia terapeutica di due antipsicotici, aloperidolo (tipico) e risperidone (atipico), con placebo in soggetti affetti da disabilità intellettiva che abbiano mostrato questo tipo di comportamento.

Si tratta di un trial randomizzato in tre gruppi paralleli e in doppio cieco, della durata di 12 settimane, con la possibilità di prolungamento fino a 26 settimane. Obiettivo primario è dimostrare che in pazienti non psicotici, con disabilità intellettiva e comportamento aggressivo di sfida, il trattamento con aloperidolo, risperidone o placebo non presenta una diversa efficacia terapeutica nella riduzione dell'aggressività nelle prime 4 settimane di somministrazione. Obiettivo secondario è dimostrare che anche a 12 e a 26 settimane di somministrazione i tre trattamenti non differiscono tra loro per l'effetto nei confronti dell'aggressività, così come a 4, 12 e 26 settimane di trattamento si possono osservare gli stessi effetti sul comportamento, sulla qualità della vita, sul generale miglioramento, gli stessi effetti collaterali e lo stesso effetto sugli operatori che si prendono cura di queste persone.

Nel periodo novembre 2002-agosto 2007 sono stati reclutati soggetti residenti in comunità terapeutiche (eccetto un paziente che era ospedalizzato), con quoziente intellettivo <75, che abbiano assunto farmaci antipsicotici in passato, ma non nel periodo compreso tra tre mesi e una settimana prima dell'inizio del trial; la diagnosi di psicosi rappresenta un criterio di esclusione, il disordine autistico invece non è considerato tale.

La stima del comportamento aggressivo è stata effettuata con la scala modificata per l'aggressività (Modified Overt Aggression Scale, MOAS) e sono stati considerati reclutabili coloro che negli ultimi 7 giorni avevano manifestato almeno due episodi di comportamento aggressivo con un punteggio MOAS  $\geq 4$ . Altre scale (la scala Clinical Global Impression -CGI, l'Aberrant Behaviour Check List -ABC, il questionario sulla qualità della vita, la scala Uplift, e la scala Burden, che valutano gli effetti del comportamento dei pazienti sugli operatori, e la scala Udvald for kliniske Undersogelser - UKU, che valuta gli effetti del trattamento farmacologico sulla comparsa degli effetti extrapiramidali e di altri effetti collaterali) sono state impiegate per la valutazione dei criteri rappresentativi del secondo obiettivo.

Una particolare attenzione è stata posta nella scelta del dosaggio dei farmaci in esame.

Dei 180 partecipanti eleggibili, reclutati dietro segnalazione di 22 diversi medici sia in Gran Bretagna che in Australia, ne sono stati randomizzati 86: 29 in trattamento con risperidone, 28 con aloperidolo e 29 con placebo.

Le dosi stabilite dal protocollo erano: 1 mg/die di risperidone e 2,5 mg/die di aloperidolo con la possibilità, nelle prime 4 settimane, di incrementarle dove necessario fino a 2 mg/die di risperidone e 5 mg/die di aloperidolo; la dose scelta è stata poi mantenuta per altre 8 settimane, con la possibilità di continuare il trattamento fino a 6 mesi.

Alcuni medici però, per timore della maggiore predisposizione dei soggetti con disabilità intellettiva ad eventi avversi, hanno preferito iniziare lo studio con dosi di farmaco inferiori (0,5 mg/die di

risperidone o 1,25 mg/die di aloperidolo); il protocollo è stato quindi modificato. Dosi >2 mg/die di risperidone e 5 mg/die di aloperidolo sono state consentite in casi eccezionali, così come la somministrazione di lorazepam (2 mg/die) in caso di emergenza.

E' stata eseguita una valutazione con le scale descritte al momento del reclutamento, a 4, 12 e 26 settimane di trattamento; la scala MOAS è stato inoltre valutata settimanalmente, contattando i soggetti telefonicamente.

I dati sono stati elaborati mediante analisi statistiche che comprendevano un'analisi univariata e una multivariata svolta tramite regressione logistica.

I soggetti randomizzati presentavano le seguenti caratteristiche al basale, uguali nei tre gruppi: per la maggioranza uomini, di età compresa tra i 37 e i 43 anni, con una disabilità intellettiva di grado lieve o moderato, tra cui 11 autistici.

I risultati dello studio sono i seguenti:

- 5 pazienti hanno interrotto il trial prima della 4<sup>a</sup> settimana, 19 l'hanno interrotto tra la 4<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana e 12 tra la 12<sup>a</sup> e la 26<sup>a</sup> settimana; 61 pazienti hanno completato il follow-up alla 12<sup>a</sup> settimana e 49 alla 26<sup>a</sup> settimana. La compliance alla terapia è stata dell'80%.

- Sono stati segnalati solo 3 eventi avversi gravi: una crisi epilettica in un soggetto con anamnesi di epilessia, dopo 8 settimane di terapia con aloperidolo alla dose di 2,5-5 mg/die; problemi respiratori di tipo anafilattico in un soggetto alla prima settimana di terapia con aloperidolo alla dose di 2,5 mg/die; cefalea e agitazione in un soggetto dopo 5 settimane di terapia con risperidone alla dose di 1-2 mg/die.

- L'analisi della scala MOAS, alla quarta settimana, mostra una riduzione dell'aggressività in tutti 3 i gruppi di trattamento; la riduzione maggiore si evidenzia però nel gruppo dei soggetti in terapia con placebo, 79% rispetto al basale, mentre per il gruppo risperidone era del 58% e del 65% nel gruppo aloperidolo. In particolare, i 3 trattamenti sono stati ugualmente efficaci nei confronti del comportamento aggressivo alla prima settimana, ma tra la 2<sup>a</sup> e la 4<sup>a</sup> settimana di terapia emerge il maggiore impatto terapeutico del placebo. Le scale utili per l'analisi dell'obiettivo secondario non mostrano diversità nei tre trattamenti in tutte le settimane.

Alla luce dei risultati ottenuti gli autori concludono che, dopo 4 settimane di terapia, i 3 trattamenti presi in esame sono efficaci nella riduzione dell'aggressività, ma la maggiore efficacia è stata dimostrata dal placebo.

I farmaci antipsicotici sia tipici che atipici, quindi, anche a basse dosi, non dovrebbero essere impiegati in questi soggetti.

I 3 interventi presentano, inoltre, gli stessi effetti se raffrontati in termini di comportamento anormale, qualità della vita, generale miglioramento ed effetti collaterali.

Le conclusioni presentate differiscono da quelle di altri studi svolti da Van den Borre et al. (Acta Psychiat Scand 1993; 87: 167) e da Gagiano et al. (Psychopharmacol 2005; 179: 629), giunti a sottolineare la maggiore efficacia del risperidone (a dosi sovrapponibili o maggiori) in soggetti con disabilità intellettiva e aggressività, che presentavano, tuttavia un disegno del trial e delle scale di valutazione diverse.

*Questo lavoro è accompagnato da un editoriale di Matson e Wilkins, che commentano in modo positivo i risultati del trial, nell'ottica di un'urgente definizione dell'approccio terapeutico del comportamento aggressivo nella disabilità intellettiva.*

*Nonostante gli autori rilevino il ristretto numero dei partecipanti allo studio, l'editoriale non giudica esiguo il gruppo preso in esame, rilevando piuttosto che si tratta di dati internazionali elaborati con un metodo sofisticato ed accurato, soprattutto per quanto riguarda la scelta delle dosi di farmaci.*



La conclusione è che gli antipsicotici, sebbene possano essere impiegati nel trattamento di alcuni aspetti del disturbo comportamentale inerente alla disabilità intellettiva (per esempio in bambini autistici o in emergenza) non dovrebbero più essere considerati come farmaci di routine in soggetti intellettivamente disabili che manifestino comportamenti aggressivi. Tuttavia, in molte comunità, si preferisce utilizzare questi farmaci, in quanto gli operatori presenti spesso non hanno una preparazione sufficiente per gestire i comportamenti aggressivi di questi pazienti.

I farmaci sono stati forniti dalla Janssen-Cilag. Gli autori dichiarano l'assenza di **conflitti di interesse** e dichiarano anche che lo sponsor non ha avuto nessun ruolo nell'ambito delle decisioni e nell'analisi dei dati del trial.

#### **Riferimenti bibliografici**

Tyrer P et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 57-63.

Matson JL, Wilkins J. Antipsychotic drugs for aggression in intellectual disability. Lancet 2008; 371: 9-10.

---

## **CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. ssa Patrizia Berto (Università di Padova; Presidente PBE consulting Verona) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott. ssa Valentina Cippone (Università di Bari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott. ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott. ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott. ssa Daniela Piccioni (Università di Torino) Dott. ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott. ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)



## **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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 ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), 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**

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

---

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

La SIF è un'associazione senza scopo di lucro, sostienila con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.