IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Effetto di anastrozolo o tamoxifene come trattamento adiuvante del tumore mammario iniziale: un'analisi a 100 mesi dello studio ATAC (The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination)

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/135038 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)

27 April 2024

Newsletter numero 9 del 01.03.2008

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

- **Mortalità e infarto acuto del miocardio associati ad interruzione della terapia con clopidogrel dopo sindrome coronarica acuta**
- **Carcinoma ovarico e contraccettivi orali: una ri-analisi dei dati di 45 studi epidemiologici condotti su 23257 donne con carcinoma ovarico e 87303 controlli**
- **Biomarker farmacogenomici per predire gravi reazioni avverse: screening di HLA-B*5701 nell'ipersensibilità da abacavir**
- **Consumo di soft drink e di fruttosio e rischio di gotta negli uomini: studio di coorte prospettico**
- **Effetto di glucosamina solfato nel trattamento dell'osteoartrosi dell'anca**
- **Immunosoppressione combinata precoce o trattamento convenzionale in pazienti con diagnosi recente di morbo di Crohn: un trial randomizzato in aperto**
- **Differenti ACE inibitori presentano un'efficacia clinica simile nell'uso dopo infarto del miocardio**
- **Studio farmacoepidemiologico italiano sull'aderenza alla terapia con statine ed il rischio cardiovascolare**
- **Riduzione dell'incidenza di fibrillazione atriale di nuova insorgenza con i sartani: lo studio VALUE**
- **Efficacia della paroxetina nel trattamento della fase acuta del disturbo depressivo maggiore negli adulti: una revisione sistematica dei dati pubblicati e non pubblicati da trial randomizzati**
- **Incidenza e rischio di ipertensione da sorafenib in pazienti affetti da cancro: una revisione sistematica ed una metanalisi**
- **Effetto di anastrozolo o tamoxifene come trattamento adiuvante del tumore mammario iniziale: un'analisi a 100 mesi dello studio ATAC (*The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*)**
- **Deplezione di linfociti B associata all'utilizzo di rituximab nella sclerosi multipla recidivante-remittente**

Mortalità e infarto acuto del miocardio associati ad interruzione della terapia con clopidogrel dopo sindrome coronarica acuta

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

A fronte delle evidenze di efficacia della terapia con clopidogrel nella sindrome coronarica acuta (SCA) supportata dai risultati di numerosi RCT, non esistono dati sufficienti per la valutazione dell'insorgenza di un ipotetico *effetto rebound* legato alla sospensione del clopidrogel in tale condizione patologica, che porterebbe al manifestarsi a breve termine di eventi trombotici.
Diversi fattori sono in favore dell'ipotesi dell'*effetto rebound* da clopidogrel:

- in precedenza è stato individuato un *cluster* di eventi avversi a seguito di sospensione della terapia sia con aspirina che con eparina in pazienti con SCA, attribuito ad uno stato ipertrombotico transitorio.
- Eventi trombotici sono stati riportati anche con cessazione di tienopiridine nei pazienti sottoposti a stent coronarici, in particolare medicati, ma in questo caso gli eventi sono stati attribuiti allo stent piuttosto che ad un fenomeno di rebound da ipercoagulazione.

Fino ad ora, non sono stati condotti studi su possibili effetti da sospensione del clopidogrel in pazienti non sottoposti a stent. L'obiettivo del presente studio è stato quindi quello di determinare l'incidenza ed il tempo di latenza della mortalità o dell'infarto miocardico acuto (IMA) dopo interruzione della terapia con clopidogrel in una coorte di pazienti con SCA, senza stent coronarici, trattati farmacologicamente con o senza intervento coronarico percutaneo (PCI).

Lo studio di coorte ha valutato retrospettivamente le cartelle cliniche di 3137 pazienti con SCA che erano stati dimessi da 127 ospedali statunitensi afferenti al *Department of Veterans Affairs* con terapia post-ospedaliera a base di clopidogrel, nel periodo 1 ottobre 2003-31 marzo 2005. L'outcome primario corrispondeva ad un end point combinato che includeva i decessi da tutte le cause o l'ospedalizzazione per IMA dopo sospensione della terapia con clopidogrel. Le informazioni sulle condizioni cliniche di tutti i pazienti dopo le dimissioni ospedaliere erano disponibili fino alla data del 31 gennaio 2007.
Le incidenze non aggiustate di tali eventi sono state calcolate ad intervalli di tempo regolari (ogni 90 giorni) e comparate usando il test esatto di Fisher. Successivamente è stata eseguita un'analisi statistica multivariata mediante modelli di regressione di Cox, al fine di valutare le stime di incidenza aggiustate per i principali fattori di confondimento (età, sesso, origine etnica, comorbidità, farmaci concomitanti, durata della terapia con clopidogrel, caratteristiche e terapie contemporanee della SCA). I rapporti dei tassi di incidenza (IRR, Incidence Rate Ratio), aggiustati per i fattori di confondimento, sono stati calcolati mediante regressione di Poisson, in modo da valutare l'associazione tra l'intervallo temporale ed il rischio di eventi avversi da sospensione.

Su 8095 pazienti ospedalizzati per SCA, 3425 (42.3%) sono stati dimessi con la prescrizione di clopidogrel, senza altri interventi aggiuntivi. In questa coorte di pazienti, durante il follow-up, 1568 soggetti, che non avevano avuto eventi avversi prima della sospensione, interrompevano la terapia con clopidogrel. Il follow-up medio era di 196 giorni. La mortalità da tutte le cause (n=155) o episodi di IMA (n=113) si sono verificati nel 17.1% dei pazienti (n=268), con il 60.8% dei casi (n=163) insorti entro 90 giorni, il 21.3% (n=53) tra 91 e 180 giorni ed il 9.7% (n=26) tra 181 e 270 giorni dalla sospensione del clopidrogel.
Dall'analisi multivariata, con aggiustamento dei risultati in funzione della durata del trattamento con clopidogrel, il primo intervallo di 90 giorni dall'interruzione del farmaco era associato ad un aumento del rischio, statisticamente significativo, di eventi avversi (IRR 1.98; IC 95% 1.46-2.69 vs l'intervallo 91-180 giorni). Il rischio di IMA risultava analogamente più elevato nei primi 90 giorni dall'interruzione della terapia (IRR, 2.39; IC 95% 1.50-3.82). In tale periodo, l'aumento del rischio risultava significativo indipendentemente dalla durata della terapia con clopidrogel (fino a 3 mesi, da 3 a 6 mesi, da 6 a 9 mesi, oltre 9 mesi).

Su 2805 pazienti ospedalizzati con SCA sottoposti a PCI, 2634 (93.9%) sono stati dimessi con prescrizione di clopidogrel. In questa coorte di pazienti, durante il follow-up, 1569 soggetti, che non avevano avuto eventi avversi prima della sospensione, interrompevano la terapia con clopidogrel. Il follow-up medio era di 203 giorni e la durata media del trattamento con clopidogrel è stata di 278 giorni. La mortalità da tutte le cause (n=68) o episodi di IMA (n=56) si sono verificati nel 7,9% dei pazienti (n=124); il 58,9% (n=73) degli eventi si è verificato entro 90 giorni, mentre il 23,4% (n=29) tra 91 e 180 giorni ed il 6,5% (n=8) tra 181 e 270 giorni dalla sospensione del farmaco. Dall'analisi multivariata, con aggiustamento dei risultati in funzione della durata del trattamento con clopidogrel, anche tra i pazienti con SCA sottoposti a PCI, il primo intervallo di 90 giorni dall'interruzione del farmaco era associato ad un aumento del rischio, statisticamente significativo, di eventi avversi (IRR 1.82; IC 95% 1.17-2.83 vs l'intervallo 91-180 giorni).

Lo studio risente di alcune limitazioni poiché si basa sull'utilizzo di database di dispensazione dei farmaci. Inoltre, i risultati dello studio, che sono stati ottenuti da una coorte costituita prevalentemente da veterani di sesso maschile, necessiterebbero di una verifica su altri sottogruppi della popolazione. Infine, nello studio non sono presenti dati sulle cause specifiche dei decessi o sugli eventi ischemici ricorrenti e sulle cause di interruzione della terapia con clopidogrel.

Gli autori concludono che i risultati del presente studio supportano la possibilità di un effetto rebound del clopidogrel. E' stato osservato, infatti, un aumento significativo del rischio di eventi avversi nei primi 90 giorni dall'interruzione della terapia con il farmaco sia nei pazienti con SCA trattati con PCI sia in quelli trattati solo farmacologicamente. La frequenza di eventi avversi in questo intervallo temporale risultava inoltre statisticamente più elevata rispetto ai pazienti che non avevano sospeso la terapia.
Sono necessarie comunque ulteriori analisi per determinare il meccanismo fisiopatologico di tale fenomeno e identificare eventuali strategie per ridurre gli eventi che si verificano subito dopo la sospensione del clopidogrel.

Conflitto di interesse: alcuni autori del lavoro dichiarano conflitti di interesse con Bristol Myers Squibb e Sanofi Aventis, quest'ultima è la ditta produttrice di clopidogrel.

Riderimento bibliografico

Ho PM et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. JAMA 2008; 299: 532-9.

Carcinoma ovarico e contraccettivi orali: una ri-analisi dei dati di 45 studi epidemiologici condotti su 23257 donne con carcinoma ovarico e 87303 controlli

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I contraccettivi orali (CO) sono attualmente assunti da più di 100 milioni di donne. Questi farmaci possono ridurre il rischio di carcinoma ovarico, ma la reale efficacia di un loro impiego in tale ambito dipende anche dal perdurare della protezione dopo la cessazione dell'uso.

Per valutare questo effetto è stata condotta un'analisi di 45 studi epidemiologici, coinvolgendo 23257 donne in totale affette da carcinoma ovarico (casi) e 87303 donne senza questa neoplasia (controlli). Sono stati raccolti dati relativi all'uso di CO, quali durata dell'assunzione, età della paziente ed anno della prima assunzione, età ed anno dell'ultima assunzione.
È stato stimato il rischio relativo di carcinoma ovarico in relazione all'uso di CO, stratificando il campione per tipo di studio, età dei soggetti, numero di gravidanze ed eventuale isterectomia.

In totale, 7308 (31%) casi e 32717 (37%) controlli hanno usato in maniera continuativa CO, con una durata d'uso in media di 4,4 anni per i primi e di 5 anni per i controlli. Più duratura è stata

l'assunzione di CO, maggiore è stata la riduzione del rischio di carcinoma ovarico (p<0,0001), riduzione che persisteva anche a più di 30 anni dall'interruzione del trattamento, anche se diminuiva con il passare del tempo.
Infatti, in proporzione, la riduzione del rischio per 5 anni di assunzione di CO è stata del 29% (IC 95%: 23-34%) se il trattamento era stato interrotto da meno di 10 anni, del 19% (14-24%) e 15% (9-21%) dopo rispettivamente 10-19 anni o 20-29 anni dall'interruzione del trattamento.

Lo studio ha coperto un arco di tempo molto ampio, fino al gennaio 2006. L'impiego dei CO negli anni '60, '70 ed '80 è stato associato ad una riduzione simile del rischio, sebbene il dosaggio estrogenico negli anni '60 era più del doppio di quello degli anni '80.
L'incidenza di carcinoma mucinoso (12% del totale) sembrava poco influenzata dall'uso di CO, mentre la riduzione del rischio non variava di molto per quanto concerne gli altri tipi istologici.

Nei Paesi industrializzati, l'uso per 10 anni di CO sembra ridurre l'incidenza di carcinoma ovarico prima dei 75 anni dall'1,2 allo 0,8 per 100 utilizzatrici e la mortalità dallo 0,7 allo 0,5 per 100; ogni 5000 anni-donna d'uso, sono stati prevenuti 2 carcinomi ovarici ed un decesso per malattia prima dei 75 anni.

Alla luce di questi risultati, i CO sembrano conferire una protezione a lungo termine nei confronti del carcinoma ovarico, avendo permesso di prevenire circa 200.000 casi di questa neoplasia e 100.000 decessi e facendo ipotizzare che il numero di carcinomi evitati nei prossimi decenni possa aumentare ad almeno 30.000 per anno.

L'effetto dei CO sul cancro, comunque, è più complesso: infatti, sebbene sembrino ridurre il rischio di carcinoma ovarico ed endometriale, essi possono aumentare quello di carcinoma mammario e cervicale.

Riferimenti bibliografici

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. Lancet 2008; 371: 303-14.
The case for preventing ovarian cancer. Lancet 2008; 371: 275.

Biomarker farmacogenomici per predire gravi reazioni avverse: screening di HLA-B*5701 nell'ipersensibilità da abacavir

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Le conoscenze, crescenti, sulle variazioni genomiche sono in via di utilizzazione per lo sviluppo di una "medicina personalizzata", allo scopo di diminuire il numero di reazioni avverse ed aumentare l'efficacia dei trattamenti farmacologici. Attualmente, i test farmacogenomici non sono largamente utilizzati per ottimizzare la scelta dei farmaci nella pratica clinica di routine, in quanto il loro inserimento richiede duttilità applicativa ai diversi contesti clinici, relativa facilità di esecuzione, rapporto costo-efficacia favorevole, e strategie capaci di inserire tali test nella routine clinica.
La ricerca di biomarker farmacogenomici, da utilizzare per identificare pazienti con un aumentato rischio di effetti avversi da farmaci, è stata spesso indirizzata allo studio delle variazioni nei geni che codificano gli enzimi del metabolismo dei farmaci. Infatti, un'attività enzimatica alterata può portare a elevate concentrazioni del farmaco o, alternativamente, può aumentare la quantità di metaboliti attivi con possibili effetti tossici. Riguardo agli effetti avversi immuno-mediati, molta attenzione è stata posta sui geni del complesso maggiore di immunoistocompatibilità di classe I.

In questo contesto si pone l'attività del gruppo PREDICT-1 (*Prospective Randomized Evaluation of DNA Screening in a Clinical Trial*; il gruppo comprende ricercatori italiani) che ha condotto uno

studio prospettico, randomizzato, multicentrico (265 centri di 19 Paesi), in doppio cieco, con lo scopo di determinare se lo screening per l'allele HLA-B*5701 di adulti con virus HIV di tipo 1 prima del trattamento con abacavir (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa indicato nella terapia di associazione antiretrovirale) risulti in una riduzione significativa dell'incidenza della reazione di ipersensibilità associata a questo farmaco. La reazione di ipersensibilità, immuno-mediata, costituisce il più importante effetto avverso dell'abacavir, ed implica un elevato grado di farmacovigilanza: è presente nel 5-8% dei pazienti durante le prime 6 settimane di trattamento, ha una sintomatologia con febbre, rash, disturbi gastrointestinali e respiratori che diventano più gravi continuandone la somministrazione. La sintomatologia è reversibile all'interruzione del trattamento. L'associazione tra una reazione di ipersensibilità all'abacavir e la presenza dell'allele HLA-B*5701 è stata riportata fin dal 2002 (*Mallal S et al., Lancet 2002; 359:727-32; Hetherington S et al., Lancet 2002; 359: 1121-2*) e poi confermata da studi successivi. Tuttavia, questi studi hanno delle limitazioni, quali il piccolo numero di soggetti esaminati, il metodo retrospettivo, la mancanza di una popolazione di controllo contemporanea e la non uniformità nell'accertamento della reazione di ipersensibilità all'abacavir.

Dei 1956 soggetti reclutati tra aprile e settembre 2006, 55 sono stati esclusi perché portatori già noti dell'allele HLA-B*5701. I pazienti sono stati poi randomizzati a ricevere abacavir previo screening per HLA-B*5701 ("*prospective screening group*"; n=803) o ad un approccio terapeutico standard con abacavir senza un precedente screening per HLA-B*5701 (gruppo controllo; n=847). End point primario è stato l'insorgenza di una reazione di ipersensibilità all'abacavir clinicamente diagnosticata durante le 6 settimane di osservazione.

Le caratteristiche demografiche ed anamnestiche dei due gruppi erano simili: il 72% erano uomini, l'84% bianchi, e il 18% non aveva precedentemente ricevuto una terapia antiretrovirale. La prevalenza di HLA-B*5701 è stata del 5,6% (109/1956). Lo screening ha eliminato l'insorgenza di reazioni di ipersensibilità, immunologicamente confermate: 0% nel "*prospective screening group*" vs 2,7% nel gruppo controllo ($p<0,001$).
I risultati dimostrano che lo screening per HLA-B*5701 riduce il rischio di reazioni all'abacavir. Gli autori sottolineano che in una popolazione prevalentemente bianca, come nel loro studio, il 94% dei pazienti non possiede l'allele HLA-B*5701 ed è, quindi, a basso rischio di reazione di ipersensibilità all'abacavir.

Alla luce dei dati riportati, l'editoriale di accompagnamento giudica appropriato l'uso di HLA-B*5701 come biomarker genetico nella pratica clinica, sottolineando che per prevenire un caso di reazione di ipersensibilità da abacavir è necessario saggiare solo 14 pazienti. Il test ha un rapporto costo/beneficio positivo. Lo screening riduce l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'abacavir. In soggetti portatori di HLA-B*5701, nei quali l'abacavir sia indispensabile, è necessario monitorare il paziente per 6 settimane. L'editorialista afferma che l'industria farmaceutica sarebbe esitante ad introdurre nel mercato farmaci il cui uso terapeutico richiede un test farmacogenomico, per la loro maggiore complessità di uso che potrebbe sconsigliarne la prescrizione. A fronte di questa considerazione, sta il fatto che nel Regno Unito le prescrizioni di abacavir sono aumentate dopo l'introduzione del test farmacogenomico. Nell'insieme, sempre secondo l'editorialista, sono prevalenti gli argomenti a favore dell'uso di test farmacogenomici anche durante la fase di drug development.

Dallo studio, come sottolineato anche dall'editoriale di accompagnamento, emerge, grazie anche alla numerosità del campione che costituisce uno dei punti di forza dell'indagine, come lo screening per il genotipo HLA-B*5701 costitusca un test farmacogenomico efficace e capace di prevenire un effetto avverso specifico del farmaco.
Lo studio sottolinea l'importanza della ricerca farmacogenomica come strumento per una terapia farmacologica individualizzata più efficace e sicura.

Riferimenti bibliografici
Mallal S et al., HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008; 358: 568-79.
Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reaction. N Engl J Med 2008; 358: 637-39.

Consumo di soft drink e di fruttosio e rischio di gotta negli uomini: studio di coorte prospettico

A cura del Dott. Alessandro Oteri

Negli uomini, la gotta rappresenta la più comune artrite infiammatoria. Identificarne i fattori di rischio che sono modificabili con gli interventi disponibili, costituisce un passo importante nella prevenzione e trattamento di questa patologia.
Negli Stati Uniti, negli ultimi decenni, la prevalenza e l'incidenza della gotta sono raddoppiate in concomitanza all'aumento nel consumo di soft drink e fruttosio. Da sempre, le raccomandazioni sulla dieta rivolte ai pazienti affetti da gotta si sono concentrate sulle restrizioni relative al consumo di purine e di alcol, ma non hanno mai preso in considerazione l'ingestione di soft drink zuccherati, i quali pur contenendo bassi livelli di purine sono ricchi di fruttosio, l'unico carboidrato capace di incrementare i livelli serici di acido urico. Nell'uomo, in particolare nei soggetti con iperuricemia o con una storia clinica di gotta, la somministrazione orale o endovenosa di fruttosio determina un aumento nella degradazione di nucleotidi purinici e nella sintesi di purine con conseguente incremento dei livelli serici di urati.

Sulla base di tali considerazioni, questo studio di coorte prospettico ha valutato la relazione tra consumo di soft drink zuccherati e di fruttosio e rischio di gotta in una coorte di 46.393 soggetti di sesso maschile senza storia della malattia.
La popolazione era costituita da operatori sanitari di etnia prevalentemente caucasica e di età compresa tra 40 e 75 anni nel 1986, che hanno fornito informazioni circa l'ingestione di soft drink e di fruttosio attraverso un questionario validato sulla frequenza di consumo degli alimenti.
L'end point dello studio era l'incidenza dei casi incidenti di gotta sulla base dei criteri dell'American College of Rheumatology.

Durante i 12 anni di follow up sono stati riportati 755 casi confermati di gotta. L'aumento nel consumo di soft drink zuccherati è stato associato ad un incremento del rischio di gotta. Rispetto ad un consumo di riferimento <1 porzione di soft drink zuccherati al mese, il rischio relativo multivariato è risultato pari a 1.29 (1.00-1.68) per un consumo di 5-6 porzioni di soft drink alla settimana, a 1.45 (1.02-2.08) per 1 porzione al giorno e a 1.85 (1.08-3.16; p per il trend = 0.002) per 2 o più porzioni al giorno.

Per contro, i soft drink dietetici non sono stati associati a rischio di gotta (p per il trend = 0.99). Il rischio relativo multivariato di gotta, in funzione di un aumento progressivo in quinti del consumo di fruttosio, è risultato di 1.00, 1.29, 1.41, 1.84 e 2.02 (1.49-2.75; p per il trend <0.001).
Un incremento nel rischio di gotta è stato osservato anche per altri alimenti ad elevato contenuto di fruttosio, quali succhi di frutta o frutti ricchi in fruttosio (come mele e arance) (p per il trend < 0.05).

I dati ricavati nel presente studio suggeriscono che, negli uomini, il consumo di soft drink zuccherati e di fruttosio è fortemente associato ad un incremento del rischio di gotta. In particolare, è stato evidenziato che, rispetto ad un consumo <1 porzione al mese di soft drink, l'ingestione di almeno 2 porzioni al giorno di tali bevande comporta un aumento dell'85% del rischio. Inoltre, tra i soggetti che hanno riferito il maggior consumo di fruttosio è stato osservato un rischio di gotta 2 volte superiore rispetto a quelli che hanno riportato la più bassa ingestione dello zucchero.

Tali associazioni sono risultate indipendenti da fattori di rischio per la gotta quali indice di massa corporea, età, ipertensione, uso di diuretici, ingestione di alcol e insufficienza renale cronica.
È stato infine osservato che il rischio di gotta può essere incrementato da un consumo eccessivo di frutti ricchi in fruttosio e succhi di frutta ma non dall'uso di soft drink dietetici.

Secondo l'editoriale di accompagnamento allo studio, l'importanza di tali dati in termini di salute pubblica dipende dal contesto specifico. Infatti, mentre negli Stati Uniti i soft drink vengono zuccherati con sciroppo di mais che contiene elevati quantitativi di fruttosio, nel resto del mondo si ricorre all'uso di saccarosio, un disaccaride costituito da glucosio e fruttosio. A ciò va aggiunto che negli Stati Uniti, il ricorso allo sciroppo di mais per zuccherare gli alimenti è notevolmente aumentato negli ultimi 25 anni con importanti ripercussioni in termini di salute pubblica. Si ritiene infatti che l'elevato quantitativo di fruttosio presente nello sciroppo di mais possa favorire l'obesità a causa del minor effetto sulla sazietà che esercita rispetto ad altri zuccheri. I dati ricavati nello studio confermano, inoltre, che l'assunzione di elevati quantitativi di fruttosio libero determina iperuricemia e aumento del rischio sia di gotta che di sindrome metabolica.
Negli Stati Uniti, il ricorso all'uso di zucchero di mais come dolcificante per i soft drink deriva da ragioni prettamente economiche. Infatti, rispetto al saccarosio, lo sciroppo di mais è più economico per via delle elevate tariffe che vengono applicate agli zuccheri di importazione con lo scopo di incentivare la produzione locale.
Secondo l'editoriale, dunque, la liberalizzazione del mercato dello zucchero potrebbe ridurre il consumo di sciroppo di mais ed avere importanti influenze sulla salute dei consumatori.

Riferimenti bibliografici

Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ. 2008; 336 : 309-12.
Underwood M. Sugary drinks, fruit, and increased risk of gout. BMJ 2008; 336: 285-6.

Effetto di glucosamina solfato nel trattamento dell'osteoartrosi dell'anca

A cura del Dott. Marco Tuccori

L'osteoartrosi è una malattia caratterizzata da degenerazione della cartilagine articolare che può colpire qualsiasi articolazione ma predilige quelle delle ginocchia e delle anche.

Il trattamento dell'osteoartrosi ha 3 obiettivi: sollievo del dolore, mantenimento della funzionalità e rallentamento della progressione del danno articolare. Molti pazienti affetti da osteoartrite nel mondo utilizzano glucosamina solfato* (precursore del glicosaminoglicano, principale componente della cartilagine articolare), per favorire la ricostruzione della cartilagine. Tuttavia, benché impiegato da almeno 40 anni, l'efficacia di questo farmaco nel conseguimento degli obiettivi terapeutici non è ancora provata.

Lo studio in oggetto, randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, della durata di due anni, è stato condotto per valutare gli effetti di glucosamina solfato nella progressione sintomatica e radiografica dell'osteoartrosi dell'anca in pazienti arruolati in medicina generale nell'area di Rotterdam (Olanda) tra settembre 2003 e marzo 2004.

Sono stati arruolati 222 pazienti affetti da osteoartrosi dell'anca, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology. Sono stati esclusi tutti i pazienti: a) che avevano subito o erano in attesa di intervento chirurgico per posizionamento di protesi dell'anca; b) con punteggio di Kellgren e Lawrence <4; c) con malattia renale o epatica, diabete mellito o malattie invalidanti tali da rendere difficoltose le visite di follow up; d) già in trattamento con glucosamina.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 1500 mg/die di glucosamina solfato orale o placebo per 2 anni.

Gli outcome primari, a 24 mesi, comprendevano: a) punteggio del test WOMAC 3.1 per dolore e funzionalità e b) restringimento degli spazi articolari. Gli outcome secondari prevedevano: a) valutazioni del test WOMAC per dolore; funzionalità e rigidità dopo 3, 12 e 24 mesi; b) risultato globale del test WOMAC per la rigidità, c) visual analogue scale (VAS) per la valutazione del dolore nella settimana precedente il test; d) uso di farmaci analgesici.

La valutazione finale ha compreso 207 pazienti, 104 nel gruppo trattato con glucosamina solfato e 103 nel gruppo placebo. Venti pazienti (13 nel gruppo glucosamina e 7 nel gruppo placebo) sono stati sottoposti ad artroplastica dell'anca durante lo studio.

La differenza media (glucosamina solfato meno placebo) nel punteggio WOMAC del dolore a 24 mesi è stata di -1.54 (95% CI: da -5.43 a 2.46), escludendo la differenza minima ritenuta clinicamente significativa di 10 punti. Un risultato analogo è stato ottenuto per il punteggio medio del WOMAC della funzionalità (-2.01; 95%CI da -5.38 a 1.36). La valutazione del restringimento dello spazio articolare nei 4 siti previsti dal protocollo, non ha fornito dati in grado di sostenere l'efficacia di glucosamina solfato rispetto a placebo.
La valutazione degli outcome secondari ha prodotto differenze minime nei due gruppi, comunque inferiori ai punteggi minimi per i quali sussiste una rilevanza clinica. L'uso di analgesici si è ridotto rispetto al basale in entrambi i gruppi senza differenze di rilievo. Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi relativamente alla tollerabilità. Si segnalano 3 casi di ictus nel gruppo trattato con glucosamina. Due pazienti (uno per gruppo) hanno sviluppato tumore. Gli altri eventi avversi (es. dolore addominale, sintomi gastrointestinali, variazioni nei valori pressori, fatigue, mal di testa) sono stati di lieve entità.

Lo studio non ha evidenziato una superiore efficacia di glucosamina solfato rispetto a placebo nel modificare la progressione sintomatica e radiografica dell'osteoartrosi dell'anca.

L'editoriale di accompagnamento ha messo in evidenza alcuni limiti dello studio pur elogiandone il rigore metodologico.
Benché gli autori abbiano utilizzato una linea guida riconosciuta (Pham T et al. OMERACT-OARSI initiatve: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. Osteoarthritis Cartilage 2004; 12: 389-99.) per la definizione della risposta clinicamente significativa al trattamento dell'osteoartrosi, che comprende una differenza di 0,25 mm nello spazio articolare dopo due anni, i pazienti arruolati hanno avuto un distacco cartilagineo più lento di quello atteso ed il restringimento medio dello spazio articolare nel gruppo placebo è stato di soli 0,16 mm. Per ottenere con la glucosamina un valore di 0,25 mm in eccesso rispetto al placebo, la cartilagine avrebbe dovuto aumentare di spessore, aspettativa non realistica.

I soggetti che si è deciso di arruolare erano affetti da osteoartrosi in fase precoce, probabilmente perché questo tipo di pazienti aveva dato risultati positivi nei precedenti trial su glucosamina. Questi pazienti hanno una progressione della malattia troppo lenta per ottenere risultati significativi. E' necessario verificare gli effetti di glucosamina in studi a lungo termine anche su pazienti con osteoartrosi avanzata nei quali gli effetti positivi sarebbero forse più evidenti.

L'osteoartrosi è una malattia dalle caratteristiche eterogenee: i sintomi, il ruolo dell'infiammazione e la risposta alla terapia dipendono dai gruppi articolari coinvolti. Per questo è difficile realizzare studi clinici su questa patologia. E' possibile che gli strumenti per la valutazione degli esiti siano ancora inadeguati. Sono necessari biomarker migliori, tests di imaging e maggiori indicazioni dagli studi in vivo negli animali. Pertanto, nonostante i numerosi studi clinici e l'impiego molto diffuso di glucosamina nei pazienti affetti da osteoartrosi, il dibattito sul suo ruolo nel trattamento di questa malattia è ancora aperto.

*Disponibile in Italia in classe C

Riferimenti bibliografici
Rozendaal RM et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis. A randomized trial. Ann Intern Med 2008; 148: 268-77.
Bijlsma JWJ. Glucosamine sulphate in osteoarthritis: the jury is still out. Ann Intern Med 2008; 148: 315-6.

Immunosoppressione combinata precoce o trattamento convenzionale in pazienti con diagnosi recente di morbo di Crohn: un trial randomizzato in aperto

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Molti pazienti affetti da Morbo di Crohn in fase attiva sono trattati inizialmente con corticosteroidi, in ottemperanza alle attuali linee guida. Sebbene questo approccio di solito sia utile nel controllare i sintomi, molti pazienti diventano resistenti o dipendenti al trattamento ed una lunga esposizione si associa ad un aumento del rischio di mortalità. Per questo motivo molti medici iniziano il trattamento con antimetaboliti come l'azatioprina, la mercaptopurina o il metotrexato, una volta che si è sviluppata la dipendenza o la resistenza ai corticosteroidi, ma l'impiego degli antimetaboliti nelle prime fasi della patologia non è raccomandato. Dato che questi farmaci sono moderatamente efficaci, sono spesso necessari cicli ripetuti o prolungati di corticosteroidi. Il ricorso ad antagonisti del tumor necrosis factor (TNF-α), come l'infliximab, ha permesso di migliorare il trattamento del Morbo di Crohn refrattario; ad oggi questi farmaci vengono utilizzati in caso di fallimento, nell'ordine, di corticosteroidi ed antimetaboliti.

Per confrontare l'efficacia clinica di un ricorso precoce ad un'associazione di immunosoppressori rispetto ad un trattamento convenzionale in pazienti affetti da Morbo di Crohn in fase attiva è stato condotto un trial randomizzato in aperto della durata di 2 anni (maggio 2001-gennaio 2004) che ha coinvolto 18 centri in Belgio, Olanda e Germania.
Sono stati definiti eleggibili i pazienti di 16-75 anni, con diagnosi di Morbo di Crohn nei 4 anni precedenti e che non erano già stati trattati con glucocorticoidi, antimetaboliti o farmaci biologici (es. infliximab). Da sottolineare che, all'epoca del disegno dello studio, i dati relativi alla terapia di mantenimento con infliximab non erano disponibili ed il farmaco veniva prescritto episodicamente.
Sono stati, invece, esclusi i pazienti che necessitavano di un intervento chirurgico nell'immediato e quelli con stenosi sintomatica intestinale o dilatazione pre-stenotica, gravi comorbidità, infezioni croniche documentate, coprocoltura positiva, test positivo alla tubercolina o segni radiografici di tubercolosi o presenza di neoplasie.

Lo studio ha randomizzato 133 pazienti a ricevere un trattamento precoce con un'associazione di immunosoppressori o un trattamento convenzionale.
Nel primo caso, 67 pazienti hanno ricevuto 3 infusioni di infliximab (5 mg/kg) alla settimana 0, 2 e 6 con azatioprina in associazione. È stato fornito un trattamento aggiuntivo con infliximab e, se necessario, con corticosteroidi per controllare l'attività della malattia.
I 66 pazienti assegnati al trattamento convenzionale hanno ricevuto corticosteroidi, seguiti, nell'ordine, da azatioprina ed infliximab.
L'outcome primario dello studio era rappresentato dalla remissione senza corticosteroidi e senza resezione intestinale alla 26ª ed alla 52ª settimana.
Quattro pazienti (2 per gruppo) non hanno ricevuto il trattamento secondo il protocollo e non sono stati considerati nell'analisi finale.

Alla 26ª settimana, 39 pazienti (60%) del gruppo in terapia combinata hanno avuto una remissione senza aggiunta di corticosteroidi né resezione chirurgica, rispetto ai 23 (35,9%) del controllo, con una differenza assoluta del 24,1% (CI 95%: 7,3-40,8; p=0,0062). Le percentuali corrispondenti alla 52ª settimana sono state 61,5% (40/65) e 42,2% (27/64) (differenza assoluta 19,3%; CI 95%: 2,4-36,3; p=0,0278).

Venti pazienti sottoposti a trattamento combinato (30,8%) hanno avuto eventi avversi gravi rispetto a 19 (25,3%) controlli (p=1,0).

In questo studio, l'immunosoppressione combinata è risultata più efficace rispetto alla gestione tradizionale nell'indurre la remissione della patologia e nel ridurre il ricorso ai corticosteroidi in soggetti con recente diagnosi di Morbo di Crohn, suggerendo la possibilità di ottenere risultati migliori con l'avvio precoce di un trattamento intensivo.

Nell'editoriale di accompagnamento, il dott. Sandborn, ricercatore del SONIC trial (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease), i cui risultati sono di prossima pubblicazione, contesta diversi punti dello studio in oggetto. Innanzitutto, la terapia continuativa con azatioprina ed infliximab nella fase di mantenimento potrebbe essere più efficace dell'azatioprina in monoterapia, quindi nello studio sopra riportato i benefici della terapia combinata potrebbero essere sottostimati. Inoltre, i dati ottenuti potrebbero portare ad un ricorso a cicli di breve durata con infliximab nell'ambito della terapia di mantenimento con azatioprina, ma questa strategia non è appropriata perché favorirebbe l'insorgenza di immunogenicità nei confronti dell'infliximab. Le linee guida internazionali suggeriscono di iniziare il trattamento con azatioprina col primo ciclo di corticosteroidi e quindi nello studio riportato i benefici della terapia convenzionale potrebbero essere stati sottostimati.
Comunque, nella pratica clinica, sono pochissimi i casi in cui i medici iniziano routinariamente la somministrazione di azatioprina con il primo ciclo di corticosteroidi, quindi iniziare l'azatioprina dopo 2 cicli di corticosteroidi potrebbe sovrastimare i benefici della terapia convenzionale così come applicata nella pratica clinica.
Infine, sempre secondo Sandborn, i dati relativi a 131 pazienti non possono stabilire la frequenza di infezioni gravi, infezioni opportunistiche, neoplasie ed altri eventi avversi che possono insorgere. La sicurezza relativa dei 2 approcci terapeutici indagati nello studio su riportato rimane incerta ed i dati di efficacia non sono sufficienti a modificare la pratica clinica.
Sandborn suggerisce che un trial come il SONIC, che ha arruolato 500 pazienti con recente diagnosi di Morbo di Crohn randomizzandoli a ricevere per un anno azatioprina o infliximab in monoterapia o la loro associazione possa fornire dati più conclusivi. Dall'insieme dei dati ottenuti sarà possibile ipotizzare una modifica dell'algoritmo terapeutico.

Riferimenti bibliografici

D'Haens G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet 2008; 371: 660-7.
Sandborn WJ. Initial combination therapy in early Crohn's disease. Lancet 2008; 371: 635-6.

Differenti ACE inibitori presentano un'efficacia clinica simile nell'uso dopo infarto del miocardio

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Molti pazienti con disturbi cardiovascolari traggono beneficio dalla terapia con gli ACE inibitori (ACEi). Si presume, in genere, che tali farmaci siano ugualmente efficaci e clinicamente interscambiabili per quanto riguarda la loro efficacia antipertensiva e, spesso, sono utilizzati per indicazioni cliniche le cui evidenze derivano da trial clinici condotti con diversi principi attivi di questa classe.
Fino ad oggi, la rilevanza clinica dei diversi ACEi, per quanto attiene alle loro differenze nella struttura chimica e nelle proprietà farmaceutiche, non è stata ancora ben valutata; ben documentata è la loro efficacia antipertensiva a dosaggi appropriati. Gli ACEi hanno mostrato un'efficacia clinica rispetto a placebo quando utilizzati in pazienti dopo infarto acuto del miocardio (IMA), ma pochi studi hanno confrontato le diverse molecole e nessuno di questi ultimi presentava end point clinicamente rilevanti. Inoltre, recenti trial clinici hanno sollevato ulteriori dubbi sul concetto di effetto di classe in quanto hanno dimostrato risultati contraddittori sulla loro efficacia in pazienti ad

alto rischio di complicazioni per coronaropatia ma senza evidenza di scompenso cardiaco. Pertanto, data la mancanza di trial randomizzati sull'efficacia comparativa dei diversi ACEi in pazienti con evidente aterosclerosi, un gruppo di ricercatori danesi ha realizzato uno studio di coorte con l'obiettivo di confrontarli in termini di riduzione del rischio di morte e di re-infarto.

È stata selezionata una popolazione di 16068 pazienti di età ≥30 anni trattati con ACEi dopo essere stati ricoverati in ospedale per la prima volta per IMA tra il 1995 e il 2002, sopravvissuti almeno 30 giorni dopo le dimissioni, e che avevano ricevuto almeno una prescrizione di ACEi e/o sartani (ARB - antagonisti recettoriali dell'angiotensina II). La popolazione è stata identificata utilizzando alcuni registri amministrativi nazionali: il National Patient Registry, che cataloga tutti i ricoveri ospedalieri effettuati in Danimarca dal 1978, il Danish Registry of Medicinal Product Statistics, che registra le prescrizioni dei farmaci attraverso le farmacie e il Civil Registration System through Statistics Denmark, che fornisce le informazioni sullo stato di vita dei pazienti.
I pazienti sono stati suddivisi in 6 gruppi in base all'esposizione all'ACEi utilizzato alla prima prescrizione; trandolapril, ramipril, enalapril, captopril e perindopril sono stati i farmaci più frequentemente prescritti. I pazienti che assumevano altri ACEi e sartani sono stati raggruppati come ACEi/ARB, mentre i pazienti in monoterapia con i sartani sono stati confrontati con i pazienti in monoterapia con gli ACEi in analisi successive.

I risultati di questo studio, corretti per i fattori di confondimento (genere, età, età in cui è avvenuto l'infarto, stato di comorbidità e trattamenti farmacologici concomitanti) non hanno evidenziato differenze in termini di mortalità per tutte le cause tra i 6 gruppi di esposizione. I pazienti in terapia con captopril hanno manifestato un rischio più elevato di re-infarto (Hazard Ratio 1,18, 95% IC 1,05-1,34).
Tuttavia, tenendo in considerazione i differenti dosaggi utilizzati, tutti gli ACEi hanno mostrato un'efficacia clinica simile. Il rischio di mortalità per tutte le cause è stato calcolato per ogni gruppo di esposizione: HR=1,00 per il gruppo trattato con trandolapril, HR=0,97 (IC 95% 0,89-1,05) per ramipril, HR=1,04 (95% IC 0,95-1,15) per enalapril, HR=0,95 (95% IC 0,83- 1,08) per captopril, HR=0,98 (95% IC 0,84- 1,15) con perindopril e HR=1,06 (95% IC 0,94- 1,19) per ACEi/ARB .
L'Hazard Ratio di re-infarto è stato per: trandolapril 1,00, ramipril 0,98 (95% IC 0,89- 1,08), enalapril 1,04 (95% IC 0,92- 1,17), captopril 1,05 (95% IC 0,89- 1,25), perindopril 0.96 (95% IC 0,81- 1,14) e ACEI/ARB 0,99 (95% IC 0,86- 1,14). Inoltre, l'associazione tra sartani ed eventi clinici è stata simile a quella con ACE inibitori (in riferimento a trandolapril).
I punti di forza che valorizzano lo studio sono l'ampia coorte costituita da pazienti non selezionati e la completezza dei dati, grazie all'utilizzo di registri nazionali molto affidabili.
Lo studio presenta dei limiti intrinseci alla tipologia degli studi osservazionali, ma bisogna sottolineare la difficoltà nel realizzare un trial clinico randomizzato che confronti l'efficacia di tutti gli ACEi.
Dall'analisi dei registri amministrativi possono sfuggire dettagli importanti come fattori prognostici quali fumo e obesità. Un *bias* di selezione potrebbe essere rappresentato dal fatto che alcuni ACEi sarebbero stati prescritti per una specifica indicazione, come la somministrazione di ramipril in pazienti con età leggermente più bassa, o dal fatto che alcuni pazienti siano stati ricoverati e poi dimessi dagli ospedali selezionati. I registri, inoltre, non includono informazioni su eventuali controindicazioni al trattamento, reazioni avverse e precedenti fenomeni allergici dei pazienti trattati. Sebbene le prescrizioni vengono registrate dalle farmacie, non si può controllare con precisione il periodo di somministrazione del farmaco né il dosaggio, anche se presumibilmente i pazienti dovrebbero utilizzare il farmaco come indicato nella prescrizione.
Contrariamente ad altri lavori che hanno dimostrato un piccolo ma consistente e significativo beneficio del trattamento con ACEi nell'immediato post-infarto, questo studio non ha preso in considerazione tale tipo di pazienti.

Pertanto, le conclusioni degli autori sono state: 1) usati a dosaggi paragonabili, tutti gli ACEi hanno mostrato simile efficacia clinica nel ridurre il rischio di mortalità e di re-infarto; 2) in generale, i dosaggi utilizzati nella pratica clinica sono più bassi rispetto a quelli considerati nei trial e, in particolare, in questo studio i pazienti esposti a captopril erano quelli che avevano ricevuto una dose minore di farmaco; 3) il dosaggio sembra influenzare l'efficacia clinica ed un dosaggio adeguato è importante per ottenere pieni benefici dal trattamento 4) gli eventi clinici associati agli ARB sono risultati simili a quelli relativi agli ACEi.
Lo studio, quindi, contribuisce ad avvalorare l'effetto di classe degli ACEi quando impiegati dopo un infarto del miocardio.

Riferimento bibliografico

Hansen et al. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors have similar clinical efficacy after myocardial infarction. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 217–23.

Studio farmacoepidemiologico italiano sull'aderenza alla terapia con statine ed il rischio cardiovascolare

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Sono stati ampiamente dimostrati i benefici dei trattamenti che riducono il livello di lipidi nel sangue, per la prevenzione delle patologie coronariche, attraverso trial randomizzati e controllati, in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari.
Sebbene ci sia un consenso comune sui benefici del trattamento con statine nella prevenzione secondaria, in prevenzione primaria le raccomandazioni per il loro utilizzo sono attualmente materia di dibattito, in particolare negli uomini di età>69 anni e nelle donne.
Inoltre, non è ancora chiaro se gli effetti positivi osservati nei trail clinici possano essere trasferiti alla pratica clinica.
Tuttavia, la mancanza di aderenza alla terapia nel trattamento con statine* sembra rimanere un fenomeno diffuso e, di conseguenza, un importante motivo di preoccupazione.

L'obiettivo di questo studio era quello di valutare un campione di pazienti che utilizzavano le statine nella Regione Emilia Romagna, focalizzando l'attenzione sul regime terapeutico (tipologia del farmaco, dosaggio) e il profilo di rischio dei pazienti (precedenti eventi cardiovascolari e co-medicazione con farmaci cardiovascolari) come fattori predittivi dell'aderenza alla terapia.

I dati sulla prescrizione dei farmaci provengono dal Servizio Sanitario della Regione Emilia Romagna; nello specifico sono stati ricavati i seguenti dati: codice identificativo del farmaco, codice ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), numero di confezioni e numero di DDD (Defined Daily Dosage) dispensati, codice anonimo del paziente e la data di prescrizione.
Sono stati quindi incrociati i dati sulle statine e altri farmaci usati per la prevenzione del rischio cardiovascolare prescritti dal medico di medicina generale e rimborsati tra gennaio 2005 e febbraio 2006 dal Servizio Sanitario Regionale (popolazione di 4.027.275 abitanti).
Sono stati considerati i seguenti codici ATC: A10, farmaci usati per la cura del diabete, B01A, agenti antimicrobici, C01DA, farmaci anticoagulanti (nitrati); C02, C03, C07, C08, C09, farmaci usati nel trattamento dell'ipertensione; C10, agenti modificanti i livelli di lipidi.

Le date dei ricoveri ospedalieri, per eventi cardiovascolari maggiori nel 2003-2005, sono state ricavate dai registri ospedalieri, che hanno fornito informazioni sulle diagnosi di dimissione segnalate con il codice ICD-9. I codici ICD-9 considerati sono: 410-414, ischemia cardiaca, 430-438, malattia cerbrovascolare, 440 arteriosclerosi, 443 altre malattie vascolari periferiche, 444 embolismo arterioso e trombosi, 451-453, flebite e tromboflebite, trombosi della vena porta, embolismo e trombosi di altre vene.

Sono stati selezionati tutti i pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di statine tra gennaio e febbraio 2005 (reclutamento), indipendentemente se trattati recentemente o ancora in trattamento, e sono stati osservati per i successivi 12 mesi (marzo 2005-febbraio 2006, periodo di osservazione).
Sono stati inclusi solo i pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di statina durante il periodo di osservazione.
Le co-prescrizioni di altri farmaci cardiovascolari durante il periodo di reclutamento sono state usate come componenti del profilo di rischio. I dati sui ricoveri ospedalieri nei due anni precedenti il periodo gennaio-febbraio 2005, sono stati impiegati per distinguere i pazienti in prevenzione primaria da quelli in prevenzione secondaria.
Le prescrizioni di statine nel periodo di osservazione erano valutate nei termini di: (1) attività delle statine in accordo al dosaggio e (2) alla copertura del trattamento.

1. Attività delle statine secondo il dosaggio: differenti statine e/o i loro differenti dosaggi erano divisi in "bassa attività" e "alta attività" in funzione della riduzione di colesterolo-LDL ottenuta, inferiore o superiore al 30%.
2. Copertura del trattamento: i pazienti erano considerati "sotto trattamento" quando la quantità di statine ricevute durante l'anno era conforme al trattamento giornaliero. I pazienti che prendevano almeno 300 compresse erano considerati sotto trattamento, con una tollerenza di circa il 20%, nel corso dei 365 giorni di osservazione. Questo approccio è stato già usato come una valida prova dell'aderenza alle terapie croniche.

Sono stati individuati 151.737 soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di statina nel periodo di reclutamento. Di questi soggetti, 137.217 (90%) hanno ricevuto almeno una prescrizione anche durante il periodo di osservazione ed erano vivi alla fine dello studio.
Circa il 10 % di tutti i pazienti individuati (n=14.520) non ha ricevuto altre prescrizioni di statine durante il periodo di osservazione e, quindi, è stato escluso dall'analisi.
L'età media dei soggetti nella coorte di studio era 67.48 +/- 10.14 anni (46% ≥69 anni) e il 51% erano di sesso maschile.
Dei pazienti osservati, il 92% (n=126.214) ha ricevuto prescrizioni di una sola statina. La simvastatina è stata la più prescritta (36%), seguita dall'atorvastatina (27%) e dalla pravastatina (13%). Questi dati erano simili a quelli pubblicati sia nei report Regionali che Nazionali sul consumo di farmaci, espressi in DDD.
Il tasso complessivo di trattamento nella coorte era del 46% (n=63.797). Questi soggetti hanno ricevuto più di 300 compresse all'anno.

Il 5% di tutti i soggetti era rappresentato da utilizzatori occasionali (solo una prescrizione ricevuta durante il periodo di osservazione). Di questi il 5% era incluso nel gruppo dei pazienti "non coperti dal trattamento".
Di tutti i pazienti trattati con statine, l'84% usava altri farmaci per il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare. I trattamenti co-prescritti più frequentemente erano rappresentati da: antipertensivi+ antitrombotici (29,3%) e antipertensivi da soli (22%).
Il 25% della coorte (n=34.332) prima del periodo di studio era già stato ricoverato in ospedale per eventi cardiovascolari maggiori quindi, l'uso di statine in questi pazienti, poteva essere definito come prevenzione secondaria.
Tra questi ultimi pazienti, quasi tutti (99.3%) avevano ricevuto altri trattamenti farmacologici per il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, ed è stato osservato un uso più frequente di un regime terapeutico complesso (es. antipertensivi+antitrombotici +antianginosi) se paragonati ai pazienti in prevenzione primaria.

È stata osservata una maggiore frequenza di trattamento tra i pazienti in prevenzione secondaria (56%) rispetto quelli in prevenzione primaria che ricevevano altri trattamenti cardiovascolari (46%). Non è stata osservata nessuna differenza in termini di scelta di statine tra la prevenzione primaria e

secondaria, eccetto per la simvastatina, che è risultata la più frequentemente utilizzata nei pazienti in prevenzione secondaria.

I risultati mostrano, quindi, che meno della metà dei pazienti esposti alle statine assumevano giornalmente il farmaco. Se vengono considerati solo i pazienti a rischio cardiovascolare più elevato, che dovrebbero richiedere una più stretta aderenza alla terapia, il tasso di copertura con il trattamento giornaliero sembrava essere leggermente più alto. Nessuna differenza è stata osservata tra le statine ad attività maggiore e minore, dopo aggiustamento per altre variabili considerate nell'analisi.

Si può inoltre dedurre che il grado di riduzione del colesterolo in funzione del dosaggio scelto non è un fattore predittivo dell'aderenza alla terapia.
Nei soggetti che hanno cambiato la tipologia di statina assunta durante l'anno di osservazione è stata evidenziata una copertura notevolmente maggiore. Ciò potrebbe essere spiegato assumendo un maggiore contatto medico-paziente nel tentativo di ottimizzare la scelta del farmaco/dosaggio.

Se vengono paragonati gli studi italiani sull'uso delle statine con quelli dei Paesi del Nord d'Europa, si nota che l'Italia risulta essere tra quelli che presenta il minore livello di aderenza alla terapia. Inoltre, un precedente studio italiano sull'utilizzo dei farmaci, condotto dagli stessi autori, dal 1999-2002 (*Poluzzi E et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 346–55*), ha mostrato come la classe dei farmaci cardiovascolari sia caratterizzata dal peggiore livello di aderenza alla terapia. Paragonando i dati esposti in questo articolo rispetto al precedente studio, si può notare in generale che vi è un leggero aumento dell'aderenza alla terapia (38% nel 2000 versus 46% nel 2005), ma non nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Le principali strategie di intervento per migliorare l'aderenza alla terapia con statine potrebbero essere:

- una maggiore selezione dei pazienti ad elevato rischio e un rapporto medico/paziente migliore
- campagne educazionali rivolte ai pazienti per promuovere la compliance alla terapia.

*In Italia le statine sono rimborsate dal SSN (con nota AIFA 13) nei pazienti affetti da dislipidemie familiari, in prevenzione primaria nei soggetti con un rischio cardiovascolare a 10 anni ≥20% (secondo le Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) ed, in prevenzione secondaria, in pazienti con un precedente evento cardiovascolare (coronaropatia documentata, ictus, infarto), arteriopatia obliterante periferica o diabete. La rimborsabilità delle statine, inoltre, è prevista nelle iperlipidemie indotte da immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi e nei soggetti con insufficienza renale cronica.

Riferimento bibliografico

Poluzzi E et al. Adherence to statin therapy and patients' cardiovascular risk: a pharmacoepidemiological study in Italy. European Journal Clinical Pharmacology 2008, DOI 10.1007/s00228-007-0428-8.

Riduzione dell'incidenza di fibrillazione atriale di nuova insorgenza con i sartani: lo studio VALUE

A cura della Dott. ssa Alessandra Russo

La fibrillazione atriale (FA), la più frequente tra le aritmie, colpisce circa l'1% dei soggetti <65 anni e il 5% di quelli >65 anni. L'ipertensione rappresenta il fattore di rischio più importante e, a sua volta, la fibrillazione atriale aumenta il rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi.
Nello studio LIFE (*Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension*), la terapia con sartani è risultata più efficace dei beta-bloccanti nella riduzione del rischio di end point

cardiovascolari compositi, stroke e morte cardiovascolare. Tale studio mostrava anche che i sartani riducevano l'incidenza di FA del 21% in pazienti senza la patologia al momento dell'arruolamento.
Risultati simili sono stati osservati nello studio CHARM (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality*); infatti, nel gruppo trattato con candesartan, l'incidenza di FA di nuova insorgenza era inferiore (-19%) rispetto al placebo.
Tuttavia, in 2 trial prospettici, lo studio CAPPP (*Captopril Prevention Project)* e lo studio STOP-2 *(Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2*), non è stato evidenziato lo stesso effetto protettivo da parte degli ACE-inibitori.

Lo studio VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) pubblicato nel 2004 su *Lancet*, è un RCT prospettico, in doppio cieco, disegnato per valutare l'effetto sulla morbilità e mortalità cardiovascolare di un trattamento antipertensivo a base di valsartan o di amlodipina in pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare.
Questa analisi del VALUE, in particolare, ha come obiettivo quello di confrontare gli effetti del valsartan (80-160 mg/die) con quelli dell'amlodipina (5-10 mg/die) sulla FA di nuova insorgenza.
Su 15.245 pazienti $\geq$50 anni, con ipertensione trattata o non trattata e ad alto rischio cardiovascolare, i dati inerenti l'ECG al momento dell'arruolamento erano disponibili per 15.209 soggetti, mentre per 14.158 i dati dell'ECG successivo. I pazienti già affetti da FA (n=398) sono stati esclusi dall'analisi.

Durante il trial, su 13.760 pazienti senza FA di base, 551 hanno sviluppato FA di nuova insorgenza (229 con FA persistente), mentre in 13.209 non è stata riscontrata tale aritmia.
Durante il trattamento con antipertensivi, è stata osservata un'incidenza superiore, statisticamente significativa, di almeno 1 episodio documentato di FA di nuova insorgenza nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello con valsartan (299 vs 252 pazienti, p<0,05).
Rispetto all'amlodipina, il valsartan determinava una riduzione del 16% del rischio di almeno 1 episodio di FA di nuova insorgenza (HR non aggiustato 0,843; CI 95% 0,713-0,997, p=0,046) e del 32% del rischio di FA persistente (HR non aggiustato 0,683; CI 95% 0,525-0,889, p=0,0046).
E' stata osservata anche un'incidenza superiore, statisticamente significativa, di FA persistente nel gruppo trattato con amlodipina vs valsartan (p<0,01).
Anche dopo aggiustamento per fattori di confondimento e covariabili, l'incidenza di nuova FA rimaneva statisticamente significativa.
L'incidenza cumulativa risultava ridotta in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con valsartan vs amlodipina, alla fine degli anni 2, 3 ,4 e 6 per quanto riguarda la FA di nuova insorgenza e alla fine degli anni 1, 2, 3 ,4, 5 e 6 per la FA persistente.
I pazienti con FA di nuova insorgenza presentavano un rischio superiore di esiti cardiovascolari rispetto ai pazienti senza FA. E' stato osservato un rischio superiore, statisticamente significativo, associato all'end point primario (morbilità e mortalità cardiaca composita) in pazienti con FA di nuova insorgenza vs quelli senza FA (22 vs 9%, p<0,0001). Tale differenza risultava evidente anche per l'end point primario più stroke (26,9 vs 11,9%, p<0,0001) e per la morbilità cardiaca (20,1 vs 6,9%, p<0,0001), ma non per la mortalità cardiaca (4,2 vs 3,1%, p=0,795).
L'insufficienza cardiaca congestizia, fatale e non, e lo stroke risultavano aumentati nei pazienti con almeno 1 episodio di FA di nuova insorgenza rispetto ai pazienti senza FA (17,4 vs 4,1% e 7,4 vs 3,5%, rispettivamente; entrambi p<0,0001).
Tuttavia, è stata osservata un'incidenza simile di infarto miocardico, fatale e non, nei pazienti con FA di nuova insorgenza e in quelli senza FA (4,5 vs 4,4%, p=0,79).

Analizzando il sottogruppo di pazienti con FA di nuova insorgenza, il rischio di eventi cardiovascolari era simile nel gruppo trattato con valsartan e in quello con amlodipina senza differenze statisticamente significative a causa del basso numero di eventi osservati [end point primario: valsartan 53 (21%); amlodipina 68 (23%); p=0,59)].

Sebbene lo sviluppo di FA sia associato ad esiti clinici negativi, non è detto che la riduzione dell'incidenza di FA di nuova insorgenza nel gruppo trattato con valsartan si traduca in una diminuzione dell'end point primario.
Per valutare i possibili meccanismi alla base dell'effetto del valsartan sulla FA di nuova insorgenza, sono stati analizzati i potenziali determinanti patogenetici per gruppo di trattamento. Tuttavia non sono state osservate modifiche positive nel gruppo trattato con valsartan; in particolare esiti migliori non sono stati correlati all'uso di diuretici, alla riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) o della pressione arteriosa.
Poichè sono state riscontrate concentrazioni superiori di potassio nei pazienti con FA di nuova insorgenza nel gruppo trattato con valsartan rispetto all'amlodipina, ciò potrebbe essere correlato alle differenze di incidenza di FA di nuova insorgenza fra i gruppi di trattamento. Tuttavia le differenze nella concentrazione di potassio erano più pronunciate nei pazienti senza FA, non supportando così la precedente ipotesi.
Inoltre, poichè la ridotta incidenza di FA di nuova insorgenza nel gruppo valsartan è indipendente dall'ipertrofia ventricolare sinistra e dal controllo della pressione, il valsartan potrebbe agire con un altro meccanismo, legato ad esempio alla prevenzione del rimodellamento elettrico e strutturale che favorisce la cronicizzazione dell'aritmia.
L'angiotensina II è notoriamente associata ad up-regulation dei marker proinfiammatori e della produzione di radicali dell'ossigeno, fattori entrambi implicati nella comparsa della FA; in questo contesto, il blocco del sistema renina-angiotensina (SRA) potrebbe ridurre gli effetti dannosi dell'infiammazione nel contesto delle patologie cardiovascolari.

- La FA di nuova insorgenza aumenta la morbilità e la mortalità cardiovascolare e il rischio di stroke nei pazienti ipertesi. Identificare i pazienti a rischio e trattarli con farmaci che bloccano il SRA può ridurre l'incidenza di questa patologia e di conseguenza il rischio di eventi cardiovascolari.
- La maggiore riduzione dell'incidenza di FA di nuova insorgenza, soprattutto di quella persistente, osservata nel gruppo trattato con valsartan, nell'ambito dello studio VALUE, era indipendente da potenziali determinanti clinici di FA.
- La riduzione della pressione arteriosa e la regressione dell'IVS, così come l'aggiunta di diuretici e l'ipokaliemia associata, potrebbero non rappresentare fattori causali, suggerendo che potrebbero essere coinvolti altri meccanismi alla base, che non sono stati investigati nello studio VALUE.
- In ogni caso, il blocco del SRA sembra fornire beneficio nei pazienti ipertesi a rischio di FA.

Conflitto di interesse: il lavoro è sponsorizzato dalla Novartis, ditta produttrice del valsartan.

Riferimento bibliografico
Schmieder RE et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. Journal of Hypertension 2008; 26: 403-11.

Efficacia della paroxetina nel trattamento della fase acuta del disturbo depressivo maggiore negli adulti: una revisione sistematica dei dati pubblicati e non pubblicati da trial randomizzati

A cura delle Dott.sse Francesca Parini e Sandra Sigala

Nonostante le linee guida raccomandino l'impiego di un inibitore della ricaptazione della serotonina (SSRI) per il trattamento della depressione moderata-severa negli adulti, negli ultimi anni si è focalizzata l'attenzione sulla reale efficacia di questi farmaci nei confronti dei sintomi depressivi.

Nel lavoro sono stati valutati solo studi randomizzati e controllati, nei quali siano stati confrontati la paroxetina ed il placebo nel trattamento della fase acuta del disturbo depressivo maggiore in adulti (≥18 anni) di entrambi i sessi, indipendentemente dalle dosi flessibili o fisse (≥20 mg/die) e dalla forma farmaceutica della paroxetina, e a prescindere dai criteri impiegati per definire la depressione. La comorbidità con altre condizioni mediche non è stata considerata un criterio di esclusione.
L'obiettivo primario è stato analizzare l'efficacia e la tollerabilità della paroxetina in funzione della percentuale di pazienti che, per una qualsiasi ragione, hanno abbandonato il trial. Gli obiettivi secondari erano due: valutare il numero dei pazienti con una riduzione di almeno il 50% nelle scale di valutazione Hamilton o Montgomery-Asberg, o con un punteggio pari a "migliorato molto" o "migliorato moltissimo" nella scala Clinical Global Impression; valutare la variazione media dei punteggi dal basale alla fine dello studio (o gli score medi alla fine del trial) stimati con le scale Hamilton o Montgomery-Asberg o con qualsiasi altra scala di valutazione della depressione.
La tollerabilità è stata valutata con le seguenti misure: numero di pazienti che hanno abbandonato lo studio per l'insorgenza di effetti collaterali; numero di pazienti con qualsiasi evento avverso; numero dei pazienti con qualsiasi evento avverso grave; numero dei pazienti che si sono suicidati; numero dei pazienti con comportamento suicidario.

Per la ricerca degli studi da inserire nella revisione sono state utilizzate le seguenti fonti:
- Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register e Cochrane Central Register of Controlled Trials fino al 31 dicembre 2006;
- MEDLINE (dal 1966 al 2006) e EMBASE (dal 1974 al 2006);
- GlaxoSmithKline Clinical Trials;
- Clinical Study Results Database;
- US FDA;
- UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.

Dei 72 studi selezionati, 40 presentavano i criteri idonei per essere inclusi nella metanalisi. Metà di questi (N=20) avevano reclutato meno di 100 partecipanti e la maggioranza (N=38) erano trial in doppio cieco; la durata media del follow-up era pari a 7,5 settimane; in 31 studi la diagnosi di disturbo depressivo maggiore era stata posta in base ai criteri del Diagnostic Statistical Manual of Disorders (3^ o 4^ edizione) o dell'International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10^ revisione; soggetti anziani (età >65 anni) sono stati reclutati in 10 studi; 36 studi hanno preso in considerazione soggetti con disturbo depressivo maggiore moderato-severo, 4 studi soggetti con disturbo depressivo maggiore lieve-moderato; 5 studi hanno arruolato pazienti con comorbidità medica.
Sono state quindi estrapolate le caratteristiche dei partecipanti, i dettagli degli interventi e i risultati. Gli eventi suicidio-correlati sono stati classificati in accordo con il sistema di codifica dell'FDA*.
É stata definita la qualità metodologica dei trial selezionati dando un punteggio da A (qualità ottima) a C (qualità scarsa) in accordo con la Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.
I dati sono stati esaminati in un'analisi statistica complessa nella quale si è elaborata la seguente suddivisione in sottogruppi: studi con dosi fisse di paroxetina pari a 20 mg/die versus dosi flessibili o fisse >20 mg/die; trial condotti su pazienti con disturbo depressivo maggiore moderato-severo versus pazienti con disturbo depressivo maggiore lieve-moderato; ed infine trial pubblicati versus trial non pubblicati.

I risultati a cui gli autori sono giunti possono essere così schematizzati:
- <u>Risultati per l'end point principale</u>: i dati ottenuti dai 40 trial considerati (per un totale di 3704 trattati e di 2687 pazienti del gruppo placebo) non hanno mostrato alcuna differenza tra paroxetina e placebo in termini di abbandono dello studio per qualsiasi causa.

- Grado di depressione: i dati ottenuti da 22 trial (per un totale di 3032 trattati e di 2080 pazienti del gruppo placebo) hanno mostrato che i pazienti trattati con paroxetina hanno presentato un miglioramento sintomatico pari almeno al 50% sulle scale di valutazione della depressione (RR 0.83 a favore di paroxetina). Gli autori sottolineano che dall'estrapolazione dei dati, si può osservare che ogni 100 pazienti trattati con paroxetina, 53 manifestano effetti favorevoli. Tuttavia, 42 pazienti avrebbero comunque manifestato un effetto positivo da placebo, così che la risposta positiva è attribuibile alla paroxetina solo in 11 pazienti. In altre parole, è necessario trattare con paroxetina 100 pazienti perchè 11 abbiano un effetto benefico.
- Tollerabilità: i dati ottenuti da 38 trial (per un totale di 3593 trattati e di 2572 pazienti randomizzati a placebo) hanno mostrato che un tasso significativamente maggiore di drop-out per effetti collaterali tra i pazienti in terapia con paroxetina rispetto a placebo; lo stesso è stato rilevato se si fa riferimento a quanti si sono ritirati dallo studio in seguito all'insorgenza di qualsiasi evento avverso (dati ottenuti da 35 trial, per un totale di 3327 pazienti in terapia con paroxetina e di 2382 pazienti con placebo); i dati ottenuti da 34 trial (per un totale di 3327 pazienti in terapia con paroxetina e di 2382 pazienti con placebo) hanno mostrato la mancanza di differenze significative tra i due gruppi di trattamento in termini di insorgenza di qualsiasi evento avverso grave.
- Suicidio: due pazienti, uno in terapia con paroxetina e uno con placebo, si sono suicidati. I dati ottenuti da 15 trial (per un totale di 2353 pazienti in terapia con paroxetina e di 1386 pazienti con placebo) hanno mostrato che le tendenze suicide erano riscontrabili in una percentuale significativamente maggiore nei pazienti in terapia con paroxetina rispetto a quelli con placebo.
- Analisi per sottogruppi: i trial con dosi di paroxetina pari a 20 mg/die non differiscono da quelli nei quali sono state utilizzate dosi >20 mg/die in termini di numero di soggetti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi ragione, così come nessuna differenza è emersa dal confronto tra trial su pazienti con disturbo depressivo maggiore moderato-severo e su soggetti con disturbo depressivo maggiore lieve-moderato; ed infine non sono emerse differenze tra la paroxetina e placebo in funzione della pubblicazione o meno degli studi.

Gli autori concludono che, in seguito al confronto tra la paroxetina e placebo negli adulti con disturbo depressivo maggiore, il farmaco non mostra una superiorità in termini di interruzioni del trattamento per qualsiasi ragione. Inoltre, usando le specifiche scale di valutazione della depressione, la paroxetina presenta una maggiore, ma modesta efficacia terapeutica rispetto al placebo.

Il limite principale della revisione, dichiarato dagli autori, è che si è giunti a tali conclusioni partendo da trial il cui end point primario non includeva la quantificazione del numero di pazienti che interropevano il trattamento. Rimane, inoltre, ancora non definita la sicurezza della paroxetina e di altri SSRI (aumento del rischio di ideazione suicidaria). Dalla presente analisi emerge un aumento statisticamente significativo di comportamento suicidario in pazienti in terapia con questo SSRI, ma bisogna sottolineare che il numero assoluto dei soggetti con tali tendenze è molto esiguo (24 su 2353 pazienti con paroxetina; 5 su 1386 pazienti con placebo), e sarebbe per lo più opportuno chiarire se il comportamento suicidario sia una misura effettiva di un imminente suicidio.

I risultati di questa analisi dimostrano che la paroxetina non sembra essere superiore rispetto al placebo in termini di tollerabilità; le scale di valutazione della depressione evidenziano inoltre come il farmaco presenti una maggiore, ma modesta, efficacia terapeutica rispetto al placebo.

*Sistema di codifica dell'US FDA: codice1=suicidio completato; codice 2=tentato suicidio; codice 3=suicidio imminente; codice 4=idee suicidare; codice 5=comportamenti autolesivi con intento sconosciuto; codice 6=informazione insufficiente (fatale); codice 9=informazione insufficiente (non fatale).

Conflitto di interesse: Un autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche, inclusa la GlaxoSmithKline.

In Italia la paroxetina, in commercio come equivalente e specialità, è autorizzata per il trattamento di: episodio di depressione maggiore, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia, disturbo d'ansia sociale/fobia sociale, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo da stress post-traumatico.

Riferimento bibliografico

Barbui C et al. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. CMAJ 2008;178):296-305.

Incidenza e rischio di ipertensione da sorafenib in pazienti affetti da cancro: una revisione sistematica ed una metanalisi

A cura della Dott.ssa Daniela Piccioni

Il sorafenib è un inibitore "multitarget" delle tirosin-chinasi con un ampio spettro di attività antitumorale sulla proliferazione di cellule cancerose e sull'angiogenesi. Agisce su un'ampia gamma di bersagli che includono recettori per fattori di crescita (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1, 2 e 3; Platelet-Derived Growth Factor Receptor β, c-KIT)* ed enzimi (*Raf-chinasi*, *FMS-Like tyrosine kinase* 3 *RET-receptor tyrosine kinase)*. È utilizzato per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC) o del carcinoma epatocellulare; un'applicazione in altri tipi di cancro è in corso di valutazione.
Come molti farmaci, sorafenib è associato a importanti effetti avversi. Oltre a diarrea, rash, stanchezza e reazioni cutanee alle mani e ai piedi, gli eventi avversi maggiormente riscontrati nello studio TARGET *(Escudier B. et al. N Engl J Med 2007, 356: 125-34)*, numerosi trial riportano l'ipertensione, la cui incidenza varia in un range compreso tra 16 e 42,6%. Il riconoscimento e il trattamento dell'ipertensione sono importanti per evitare eventi cardiovascolari gravi. Tuttavia, dato il numero limitato dei pazienti nei diversi studi, il rischio di ipertensione associato ad una terapia con sorafenib non è chiaramente definito. Con questo obiettivo, è stata effettuata una revisione sistematica ed una metanalisi degli studi clinici pubblicati per stabilire l'incidenza di ipertensione associata all'uso di sorafenib.

La selezione degli studi da includere nell'analisi è stata effettuata consultando le banche dati *Medline* (da luglio 1966 a luglio 2007) e *Web of Science*, e analizzando gli abstract presentati ai meeting annuali, dal 2004 al 2007, *dell'American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Quelli scelti dovevano rispondere ai seguenti requisiti: studi clinici prospettici in pazienti con il cancro, assegnati al trattamento con sorafenib in monoterapia ad una dose iniziale di 400 mg due volte al giorno, e con dati disponibili per valutare la comparsa e l'incidenza dell'ipertensione. Per dare un significato clinico, il rischio di ipertensione è stato valutato unicamente alla dose terapeutica approvata di 400 mg due volte al giorno; quindi, sono stati esclusi dall'analisi studi di fase I, che presentavano dosaggi variabili, ed inclusi studi di fase II e III nei quali sorafenib veniva somministrato in monoterapia al dosaggio standard.
Gli end point sono stati selezionati in base al profilo di sicurezza di ciascun trial. L'ipertensione è stata registrata in base alla versione 2 o 3 del *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE): grado 1 - asintomatica, transitoria (<24h) con un aumento della pressione sanguigna >20 mmHg (diastolica) o >150/100 mmHg, se precedentemente nei limiti normali, terapia non richiesta; grado 2 - ricorrente o persistente (>24h) o aumento sintomatico >20 mmHg (diastolica) o >150/100 mmHg, se precedentemente nei limiti normali, da potere richiedere una monoterapia; grado 3 – era necessario più di un farmaco o un trattamento più intensivo di quello precedente; grado 4 – conseguenze pericolose per la vita (crisi ipertensive). Sono stati inclusi nello studio i dati relativi

all'incidenza di ipertensione di grado 1 o superiori.
L'incidenza e il rischio relativo (RR) di ipertensione sono stati calcolati utilizzando modelli di *random-effects* e di *fixed-effects*, tenendo conto dell'eterogeneicità degli studi inclusi.

Sono stati esaminati 223 articoli e ne sono stati selezionati 9, pubblicati tra gennaio 2006 e giugno 2007, che hanno coinvolto 4599 pazienti affetti da RCC o altri tumori solidi; 3567 pazienti erano assegnati alla monoterapia con sorafenib. L'ipertensione non era stata menzionata come caratteristica pre-esistente in nessuno studio. L'incidenza complessiva di ipertensione di qualsiasi grado e di grado elevato (3 o 4) è stata rispettivamente del 23.4% (95% CI, 16-32.9) e del 5.7% (95% CI, 2.5-12.6) nei pazienti in terapia con sorafenib. Non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di ipertensione, di qualsiasi grado (RR 1.03 [95% CI 0.73-1.45]) o di grado elevato (RR 1.23 [95% CI 0.76-1.99]), tra i pazienti con RCC o tumori non RCC, nonostante i pazienti affetti da RCC possano essere più suscettibili a sviluppare ipertensione a causa di una pregressa nefrectomia o di una disfunzione renale. Sorafenib è stato associato ad un significativo incremento del rischio di ipertensione di qualsiasi grado e di grado elevato in pazienti con cancro con un RR di 6.11 (2.44-15.32) rispetto al gruppo di controllo.

L'ipertensione può comparire precocemente nel corso del trattamento con sorafenib, per cui è necessario monitorare settimanalmente la pressione sanguigna nelle prime 6 settimane di terapia ed eventualmente trattarla con antipertensivi standard. In caso di un'ipertensione grave, oltre ad una terapia antipertensiva, si deve prendere in considerazione una temporanea o definitiva sospensione del farmaco.

Lo studio ha parecchi limiti, derivanti da quelli dei singoli trial che avevano sottostimato l'incidenza dell'ipertensione associata a sorafenib a causa di difetti delle versioni 2 o 3 del CTCAE per la registrazione di eventi avversi. Infatti, il CTCAE considera ipertesi solo i pazienti con un aumento della pressione diastolica >20 mmHg e una pressione sanguigna > 150/100 mmHg, di conseguenza potrebbero essere stati esclusi dall'analisi molti pazienti considerati ipertesi in base ai criteri standard (140/90 mmHg).

È stato dimostrato che sorafenib è associato ad un importante rischio di ipertensione. Gli eventi avversi cardiovascolari e l'ipertensione necessitano di una sorveglianza post-marketing e i nuovi studi dovrebbero essere mirati ad identificare il meccanismo e il trattamento appropriato dell'ipertensione indotta dal farmaco.

Riferimento bibliografico

Shenhong W. Et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncology 2008; 9: 117-23.

Effetto di anastrozolo o tamoxifene come trattamento adiuvante del tumore mammario iniziale: un'analisi a 100 mesi dello studio ATAC (*The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La manipolazione ormonale è un'opzione di trattamento essenziale per il cancro della mammella. La deplezione degli estrogeni riduce la comparsa della malattia e sopprime la progressione della malattia, in modo particolare la crescita tumorale e la metastatizzazione ormono-dipendente. I risultati degli studi che confrontano gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione, steroidei e non-steroidei (ad es. anastrozolo) con il tamoxifene (un modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni), hanno suggerito che gli inibitori dell'aromatasi siano migliori del tamoxifene nel ridurre le recidive e l'insorgenza di cancro controlaterale. Il risultato ottenuto con gli inibitori

dell'aromatasi è un effetto di classe. Le principali linee guida e le *consensus conference* raccomandano come trattamenti adiuvanti standard del cancro mammario, positivo per i recettori ormonali e post-menopausale, 5 anni con inibitori dell'aromatasi, oppure 2-3 anni con tamoxifene seguiti da 2-3 anni con inibitori dell'aromatasi.

ATAC è uno studio multicentrico condotto in 21 Paesi, iniziato nel luglio 1996 (*The ATAC Trialist' group Lancet 2002;359:2131-9*), che ha lo scopo di confrontare l'efficacia e la sicurezza di anastrozolo vs tamoxifene, somministrati per 5 anni come trattamento adiuvante in donne in post-menopausa con tumore mammario in fase iniziale, positivo ai recettori ormonali. I dati raccolti, dopo un follow-up di 33,3 mesi e 68 mesi dalla randomizzazione, sono stati riportati in due articoli (*The ATAC Trialist' group Lancet 2002;359:2131-9; Lancet 2005;365:60-2*). Il lavoro qui descritto riporta i risultati dell'analisi dei dati raccolti dopo un follow-up medio di 100 mesi.

L'analisi ha considerato 6241 pazienti (84% positive ai recettori per gli ormoni), con caratteristiche demografiche e anamestiche simili (età media 64 anni all'inizio dello studio, cancro della mammella localizzato e invasivo) randomizzate a ricevere anastrozolo (n=3125) o tamoxifene (n=3116). Il periodo di trattamento è stato 4,11 anni per l'anastrozolo e 3,97 anni per tamoxifene. Nello studio del 2002 è riportato che il tamoxifene era somministrato sotto forma di compresse da 20 mg e l'anastrozolo come compresse da 1 mg.

L'end point primario è stato la sopravvivenza libera da malattia (DFS: *disease-free survival*); gli end point secondari sono stati il tempo per la comparsa di recidive (TTR: *time to recurrence*), l'incidenza di cancro controlaterale (CLBC*: controlateral breast cancer*), il tempo per la comparsa di recidive a distanza (TTDR: *time to distant recurrence*), la sopravvivenza complessiva (OS: *overall survival*) e i decessi dopo recidiva. Inoltre, dopo il completamento della terapia, i dati sulle fratture ossee e gli eventi avversi continuavano ad essere raccolti in cieco (*safety population* n=6186 pazienti, anastrozolo n=3092, tamoxifene n=3094).

Riguardo all'end point primario (DFS), i benefici riportati negli studi precedenti con l'anastrozolo persistevano dopo un follow-up medio di 100 mesi: nella popolazione positiva ai recettori ormonali, il valore di Hazard Ratio (HR 0,85 [95% CI 0,76–0,94], p=0,003) è stato a favore dell'anastrozolo nel confronto con tamoxifene. I valori di HR per TTR e CLBC sono risultati simili a quelli riportati in precedenza ad indicare una superiorità di anastrozolo. Nessuna significativa differenza tra i due farmaci è stata misurata per DFS e per il numero di recidive nella popolazione negativa ai recettori per gli ormoni.
Il minore tasso di recidive nel gruppo anastrozolo, rispetto a quello tamoxifene, già osservato durante il periodo di trattamento, è stato mantenuto dopo i 5 anni di terapia. In particolare, nella popolazione positiva ai recettori degli ormoni, la differenza assoluta per l'anastrozolo, rispetto al tamoxifene, è stata 2,8% (HR 0,77 [0,65–0,91], p=0,002) a 5 anni e 4,8% a 9 anni (HR 0,76 [0,67–0,87], p=0,0001). Il tasso di recidive distanti ha continuato a divergere tra i due gruppi all'aumentare del follow-up: -1,3% a 5 anni e –2,4% a 9 anni a favore di anastrozolo. La comparsa di tumore controlaterale è risultato significativamente meno frequente nel gruppo anastrozolo rispetto al gruppo tamoxifene (HR 0,60 [0,42–0,85], p=0,004, nella popolazione positiva ai recettori per gli ormoni).

Il numero dei decessi per recidiva non è risultato significativamente diverso nei due gruppi sia considerando l'intera popolazione (350 vs 382, per anastrozolo e tamoxifene, rispettivamente), sia la popolazione positiva ai recettori ormonali (245 vs 269, per anastrozolo e tamoxifene, rispettivamente). Il numero di decessi in assenza di recidiva è stato superiore nel gruppo anastrozolo, sebbene in misura non significativa; non è stato possibile identificare specifiche cause di morte.

La comparsa di eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi, ma quelli correlati al trattamento sono stati significativamente inferiori nelle donne del gruppo anastrozolo durante il trattamento, e simili dopo il completamento della terapia. Il numero di infarti del miocardio è risultato simile nei due gruppi, sia durante il periodo di trattamento sia dopo il suo completamento. Al contrario, un minor numero di eventi cerebrovascolari sono stati registrati nel gruppo anastrozolo durante il trattamento ma non successivamente.
La comparsa di tumori endometriali è stata significativamente minore nel gruppo anastrozolo (n=5) rispetto al gruppo tamoxifene (n=24; OR 0,21 [0,06–0,56], p=0,0004); sono state notate differenze tra i due gruppi anche nella comparsa di altri tumori non mammari ma le differenze non sono state statisticamente significative.
Durate il periodo di trattamento il tasso di fratture ossee è stato superiore nel gruppo anastrozolo rispetto al gruppo tamoxifene (IRR 1,55 [1,31–1,83], p<0,0001), mentre, nessun eccesso è stato osservato nel periodo successivo. Le fratture dell'anca sono risultate rare e non è stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi.

Lo studio evidenzia l'efficacia a lungo termine dell'anastrozolo, in confronto al tamoxifene, come trattamento adiuvante per donne in post-menopausa con tumore mammario iniziale, ormono-sensibile. Inoltre, sono riportati dati che forniscono evidenze statisticamente significative di un *carryover effect* dopo 5 anni di trattamento, maggiore per l'anastrozolo rispetto al tamoxifene.

L'articolo è accompagnato da un editoriale di Masakazu Toi (Lancet Oncol 2008; 9: 8-9) che sottolinea la rilevanza dei risultati presentati in questo studio e offre alcuni spunti di discussione. In particolare, sebbene lo studio mostri una significativa superiorità di anastrozolo rispetto a tamoxifene, questo non si traduce in un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza. Inoltre, l'ampia distribuzione di recettori β degli estrogeni in molti organi suggerisce la necessità di un'ulteriore valutazione degli effetti della manipolazione ormonale sulla comparsa di tumori non-mammari. Infine, l'autore sottolinea che il danno osseo degli inibitori dell'aromatasi è un effetto reversibile, ma non sono chiari i meccanismi di questi eventi.

Riferimento bibliografico

The ATAC Trialist' group, Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9: 45-53.

Deplezione di linfociti B associata all'utilizzo di rituximab nella sclerosi multipla recidivante-remittente

A cura delle Dott.sse Daniela Carli e Sandra Sigala

La sclerosi multipla, il prototipo delle malattie infiammatorie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, è la seconda causa di disabilità neurologica nei giovani adulti dopo i traumi. La sclerosi multipla generalmente inizia come un disordine episodico, remittente (sclerosi multipla recidivante-remittente), che evolve in una condizione neurodegenerativa cronica e progressiva.
Tradizionalmente si è sempre pensato che gli agenti responsabili della patogenesi della malattia fossero i linfociti T helper tipo 1 CD4+. Le terapie sviluppate sulla base di questa ipotesi (es. interferone beta e glatiramer acetato) riducono tuttavia le recidive solo in circa un terzo dei casi, ma non prevengono in maniera considerevole la comparsa di riesacerbazioni e la disabilità che ne deriva. Accanto a questa teoria, stanno emergendo chiare evidenze del ruolo chiave svolto anche da cellule immunitarie di tipo B e da meccanismi immunologici umorali.

In realtà il ruolo di una componente umorale nella patogenesi della malattia è implicitamente accettato da decenni. La produzione anticorpale e l'attivazione del complemento associata alla distruzione del rivestimento mielinico sono presenti in molte lesioni della sclerosi multipla, e gli autoanticorpi diretti contro diversi antigeni possono essere rilevati nel liquido cerebrospinale di

pazienti affetti dalla malattia. Si pensa che le "cellule B memoria", che attraversano la barriera ematoencefalica, vadano incontro a ristimolazione, sviluppo di maturazione antigene-dipendente, espansione clonale e differenziazione in plasmacellule secernenti anticorpi rivolti contro il rivestimento mielinico del sistema nervoso centrale.
Queste espansioni clonali di plasmacellule e cellule B memoria si ritrovano nelle lesioni e nel liquor di pazienti affetti da sclerosi multipla, anche al momento dell'esordio sintomatologico. Sono state inoltre riportate anomalie nella produzione di citochine.
Rituximab* è un anticorpo monoclonale chimerico anti CD-20, che agisce contro i linfociti B CD20+ attraverso meccanismi non ancora completamente chiariti, che determinano effetti citotossici cellulo-mediati e complemento-dipendenti che inducono l'apoptosi cellulare.

Sulla base degli effetti del rituximab e dell'immunopatogenesi della malattia è stato condotto questo studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato condotto in 32 centri degli Stati Uniti e del Canada, della durata di 48 settimane.
I pazienti (n=104) sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 a ricevere, nel giorno 1 e nel giorno 15, rituximab 1 g ev (n=69) o placebo (n=35) e sono stati stratificati a seconda del precedente trattamento con interferone o glatiramer acetato (nessun trattamento o trattamento interrotto da almeno 6 prima vs trattamento nei sei mesi precedenti) e a seconda della gravità della malattia valutata con la Expanded Disability Status Scale (EDSS) (punteggio ≤ 2.5 vs ≥ 2.5)**.

Sono stati inclusi pazienti con un'età compresa tra i 18 e i 55 anni (in prevalenza di sesso femminile) con diagnosi di sclerosi multipla recidivante-remittente, che avessero presentato almeno un episodio di recidiva nell'ultimo anno ed un punteggio compreso tra 0 e 5 alla EDSS. Erano criteri di esclusione altre forme di sclerosi multipla, una ricaduta nei 30 giorni precedenti; trattamento nell'ultimo anno con ciclofosfamide o mitoxantrone, una terapia corticosteroidea sistemica negli ultimi 30 giorni, una terapia con interferone beta, glatiramer acetato, natalizumab, plasmaferesi o immunoglobuline negli ultimi 60 giorni o un'altra terapia immunosoppressiva rivolta alla deplezione della popolazione linfocitaria T e/o B negli ultimi 90 giorni.

Lo studio è stato condotto per 48 settimane mediante valutazione RMN con gadolinio# al basale, e alle settimane 4, 12, 16, 20, 24, 28, 36 e 48. I pazienti che alla settimana 48 presentavano ancora una deplezione dei linfociti B circolanti hanno continuato il follow up fino alla normalizzazione della conta o al ritorno al basale.

L'obiettivo primario dello studio era valutare l'efficacia del trattamento mediante la somma del numero di lesioni captanti gadolinio alla RMN-T1 dell'encefalo alla settimana 12, 16, 20 e 24 (le lesioni che persistevano per più di 4 settimane venivano contate tutte le volte). Obiettivi secondari sono stati la valutazione della percentuale di pazienti con ricaduta, la percentuale annuale di ricaduta, il numero assoluto di lesioni captanti gadolinio alla RMN-T1 dell'encefalo alla settimana 12, 16, 20 e 24 (le lesioni che persistevano per più di 4 settimane venivano contate una sola volta) e le modificazioni volumetriche delle lesioni alle scansioni RMN-T2.

I risultati hanno evidenziato che:
- i pazienti che hanno ricevuto rituximab hanno avuto una maggior riduzione nel numero di lesioni captanti gadolinio rispetto a placebo ($p<0.001$);
- I pazienti che hanno ricevuto rituximab hanno avuto una riduzione relativa del 91% nel numero di lesioni captanti gadolinio rispetto a placebo;
- a partire dalla settimana 12 i pazienti che hanno ricevuto rituximab hanno avuto una progressiva riduzione settimanale nel numero di lesioni captanti gadolinio rispetto a placebo (da $p=0.003$ a $p=0.001$);
- la percentuale di pazienti con recidive era ridotta nel gruppo trattato con rituximab rispetto a placebo alle settimane 24 e 48 (20.3% vs 40.0%, $p=0.04$);

- i pazienti trattati con rituximab hanno avuto una ridotta percentuale annuale di ricadute alla settimana 24 (p=0.04) ma non alla settimana 48 (p=0.08);
- la riduzione in dimensioni alla RMN-T2 era maggiore nei pazienti trattati con rituximab sia alla settimana 24 (p=0.008) che alla 36 (p=0.004).

Il trattamento con rituximab è stato associato a rapida e quasi completa deplezione dei linfociti B CD19+ periferici nel periodo 2-24 settimane; alla settimana 48 i CD19+ sono tornati al 30,7% del valore basale. La conta dei linfociti T CD3+ non è stata alterata dal rituximab.
Gli eventi avversi dovuti all'infusione erano comparsi entro 24 ore dalla prima infusione e sono stati più frequenti nel gruppo trattato con rituximab (78.3%) rispetto al placebo (40.0%). La maggior parte sono stati eventi lievi o moderati, come cefalea, dolore alla schiena, depressione, dolore agli arti e generalizzato, sensazione di calore, prurito, rash, febbre, freddo, rigidità, nausea, astenia ed ipotensione. Eventi avversi gravi sono stati descritti in tre pazienti che hanno ricevuto rituximab: 1 caso di ischemia miocardica, 1 di neoplasia maligna della tiroide ed 1 di comparsa di sintomi di sclerosi multipla acuta progressiva.
L'incidenza di infezioni era simile nei due gruppi, le più frequenti a carico di nasofaringe, tratto respiratorio superiore, apparato urinario e seni paranasali. Non sono state riportate infezioni opportunistiche. Eventi avversi seri legati all'insorgenza di infezioni sono stati riportati nel 5.7% dei pazienti con placebo e nel 2.9% dei pazienti con rituximab.

In conclusione, nei pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente, il trattamento con un ciclo di rituximab riduce significativamente per 48 settimane l'attività infiammatoria, effetto osservato sia con la RMN che con l'andamento clinico della malattia. Quale sia il reale meccanismo con il quale rituximab riduca la malattia non è stato completamente chiarito: il livello anticorpale non viene ridotto durante la terapia, di conseguenza il miglioramento non può essere legato ad una riduzione degli autoanticorpi. E' stato ipotizzato che possano giocare un ruolo importante la deplezione delle cellule B memoria, l'interferenza con la presentazione dell'antigene da parte dei linfociti B o con l'attivazione di linfociti T e macrofagi da parte delle citochine infiammatorie prodotte dai linfociti B stessi. Dal momento che il CD20 non è espresso dalle plasmacellule, la risposta anticorpale non dovrebbe essere modificata, anche se sono necessari studi a lungo termine per valutare il rischio di infezioni opportunistiche.

* in Italia rituximab (Mabthera®) è indicato, in associazione a chemioterapia, per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin follicolare ed, in associazione a metotressato, per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF-α).

** la EDSS è una scala ordinaria i cui valori vanno da 0 (esame neurologico negativo) a 10.0 (morte) ad intervalli di 0.5

il gadolinio non attraversa la barriera ematoencefalica in condizioni normali, pertanto, alla RMN, la presenza di un segnale elevato è indice di infiammazione acuta. Queste lesioni evidenziate alla RMN sono considerate un evento molto precoce nello sviluppo di nuove lesioni nella sclerosi multipla.

Conflitto d'interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche, tra cui Biogen Idec e GlaxoSmithKline.

Riferimento bibliografico

Hauser SL et al.,HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008; 358: 676-88.

CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

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 Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott. Alessandro Oteri (Università di Messina) Dott. ssa Francesca Parini (Università di Brescia) 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**

DISCLAMER – 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**), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.
Nulla su **http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php** , 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** 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.