

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): effetti di alteplase somministrato oltre 3 h dopo lo stroke, studio randomizzato contro placebo

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/135219> since

Terms of use:

Open Access

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

(Article begins on next page)



Newsletter numero 11 del 01.04.2008

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

- **Rischi e benefici a 3 anni dalla sospensione della terapia ormonale sostitutiva estrogenica**
- **Efficacia degli inibitori della colinesterasi e della memantina nel trattamento della demenza: rassegna delle evidenze per una linea guida della pratica clinica**
- **Uso di antibiotici in adulti con diagnosi clinica di rinosinusite acuta: una metanalisi di dati di singoli pazienti**
- **Uso dei bifosfonati nella donna e rischio di fibrillazione atriale e flutter: studio caso-controllo basato sulla popolazione**
- **Studio delle differenze di genere nel metabolismo enterico dell'itraconazolo in adulti sani che assumono succo di pompelmo**
- **Variazioni genetiche nella risposta alla morfina in pazienti oncologici**
- **Determinanti genetiche della risposta al warfarin durante la terapia anticoagulante iniziale**
- **Associazione tra uso di antidepressivi e alterazione dell'omeostasi del glucosio: evidenze da segnalazioni spontanee**
- **Associazione tra uso di antidepressivi e ipoglicemia in pazienti diabetici: uno studio caso-controllo di tipo nested**
- **Il decorso prospettico del disturbo bipolare a cicli rapidi: risultati dallo STEP-BD**
- **Effetto acuto della dose di mantenimento con metadone sulla risposta a stimoli correlati all'eroina correlati valutata mediante risonanza magnetica**
- **Anafilassi indotta da cetuximab e IgE specifiche per galattosio- α -1,3-galattosio**

Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): effetti di alteplase somministrato oltre 3 h dopo lo stroke, studio randomizzato contro placebo

Rischi e benefici a 3 anni dalla sospensione della terapia ormonale sostitutiva estrogeno-progestinica

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Il trial clinico WHI (Women's Health Initiative) è stato condotto su 16.608 donne, sane e non isterectomizzate, in post-menopausa (50-79 anni di età) reclutate da 40 centri specializzati statunitensi nel periodo 1993-1998 e randomizzate al trattamento con estrogeni coniugati equini orali 0,625 mg/die associati a medrossiprogesterone acetato 2,5 mg/die (n = 8506) o a placebo (n = 8102).

L'obiettivo principale dello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo era valutare gli effetti della terapia ormonale sostitutiva (TOS) sulla prevenzione delle patologie cardiache e delle fratture dell'anca e sull'aumento del rischio di cancro al seno. Altre misure di esito incluse nel trial erano rappresentate da stroke, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, cancro coloretale, cancro endometriale, fratture ad altri sedi, mortalità da tutte le cause, ed un indice globale di tollerabilità ed efficacia.

Sebbene fosse stato disegnato per determinare le stime di rischio dopo 8 o 9 anni di terapia, lo studio WHI è stato interrotto prematuramente, dopo 5,6 anni di follow-up medio, a causa dell'aumento del rischio di cancro al seno invasivo tra le donne trattate e della mancata evidenza di benefici significativi con l'impiego della TOS.

La TOS è stata inoltre correlata ad un aumento del rischio di coronaropatia, stroke e tromboembolismo venoso, ma anche ad una riduzione del rischio di fratture e di cancro coloretale rispetto a placebo. Il tasso di mortalità non è stato invece influenzato dal trattamento. In seguito alla divulgazione di questi esiti, le linee guida e le indicazioni autorizzate della TOS sono state modificate* e le prescrizioni sono diminuite.

L'ulteriore analisi del WHI qui riportata, descrive gli outcome dopo interruzione della TOS a 2,4 anni di follow-up medio, su un totale di 15.730 donne, delle quali 8052 erano state precedentemente trattate con estrogeno-progestinici e 7678 con placebo, seguite nel periodo compreso tra il 7 luglio 2002 ed il 31 marzo 2005. Le frequenze degli eventi per ogni gruppo di trattamento sono state calcolate nella fase interventistica, in quella post-interventistica e globalmente dividendo il numero di eventi per il tempo di sopravvivenza corrispondente a ciascuna fase. Le stime di HR (Hazard Ratio) sono state ricavate mediante analisi proporzionale di Cox e stratificate per età e patologie pregresse. È stata inoltre effettuata un'analisi di sensibilità per valutare i rischi nelle donne con alta aderenza alla terapia ($\geq 80\%$) nella fase interventistica.

L'aumento del rischio di eventi cardiovascolari osservato nel trial WHI in seguito al trattamento con la TOS non è stato riscontrato nella fase post-interventistica, risultando in questo caso sovrapponibile a quello rilevato durante la fase iniziale di randomizzazione (1,97 vs 1,70; HR 1,04 IC 95% 0,89-1,21).

Al contrario, nel periodo di follow-up è stato evidenziato un rischio maggiore di tutti i tipi di cancro nel gruppo che originariamente era stato trattato con la TOS rispetto al placebo (1,56% vs 1,26%; HR 1,24; 1,04-1,48). Per quanto riguarda il cancro coloretale non è stata rilevata alcuna differenza tra i bracci, ma si è osservata una riduzione del rischio, seppur non statisticamente significativa, di cancro endometriale nelle donne che avevano assunto la TOS.

Sebbene la mortalità per tutte le cause (1,20% vs 1,06%; HR 1,15; 0,95-1,39) sia risultata maggiore nel gruppo trattato con la TOS, tale differenza non raggiunge la significatività statistica. Il rischio di fratture dell'anca, vertebrali ed ad altri sedi risulta sovrapponibile tra i due bracci durante la fase post-interventistica.

L'indice globale dei rischi e dei benefici è rimasto immutato dalla randomizzazione fino al follow-up medio di 2,4 anni (HR 1,12; 1,03-1,21), indicando che i rischi correlati alla TOS

superano i benefici attesi nella prevenzione di malattie croniche. Dall'analisi di sensibilità che prendeva in considerazione l'aderenza alla TOS, le stime di HR risultavano sovrapponibili a quelle precedenti per tutti gli outcome, con l'eccezione del tasso di mortalità che appare significativamente più elevato nelle donne maggiormente aderenti alla terapia (HR 1,53; 1,04-2,24).

Gli autori riconoscono la necessità di particolare cautela nell'interpretazione dei risultati di quest'analisi, in quanto la sovrapposizione di dati provenienti da un RCT con quelli della metodologia osservazionale utilizzata nella fase post-interventistica, oltre che il basso numero di eventi individuati, limitano la precisione di alcune delle stime di rischio riportate.

In conclusione, a 3 anni dall'interruzione della terapia, non si evidenzia alcun aumento del rischio cardiovascolare nelle donne trattate precedentemente con la TOS, né benefici in termini di riduzione del rischio di fratture, mentre si rileva un notevole incremento del rischio di neoplasie. L'apparente aumento della mortalità è legato al maggior numero di casi di cancro, in particolare al polmone.

Le informazioni riportate nello studio non sono sufficienti per supportare o meno l'ipotesi relativa alla riduzione del rischio di insorgenza di carcinoma mammario dopo l'interruzione della TOS. L'indice globale di rischio resta comunque più elevato nelle donne randomizzate alla TOS rispetto a placebo. I trend temporali osservati nell'insorgenza di alcune patologie lasciano supporre che gli eventi evidenziati nella fase post-interventistica possano rappresentare effetti cumulativi o ritardati della TOS.

Riferimento bibliografico

Heiss G et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299: 1036-45.

Il 3 dicembre 2003, in seguito alle evidenze degli studi WHI, WHIMS e MWS, l'EMA ha modificato le indicazioni terapeutiche della **TOS** che **non è più raccomandata come terapia di prima scelta per la prevenzione dell'osteoporosi**. Quando impiegata nel trattamento della sintomatologia menopausale, **va utilizzata solo per brevi periodi di tempo e a bassi dosaggi**. A livello europeo è stato riconosciuto che la TOS:

- è associata ad un aumento del rischio di cancro al seno, all'endometrio e alle ovaie;
- aumenta il rischio di attacchi cardiaci, stroke e tromboembolia venosa;
- non ha mostrato alcun beneficio sulla funzione cognitiva e sulla qualità di vita.

Contestualmente, in Italia, il Ministero della Salute ha emesso una Nota Informativa Importante rivolta sia agli operatori sanitari che alle donne¹.

1. Dalla letteratura 2008; 11: 2. www.ausl5.messina.it

Efficacia degli inibitori della colinesterasi e della memantina nel trattamento della demenza: rassegna delle evidenze per una linea guida della pratica clinica

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Cinque farmaci sono approvati dalla FDA per il trattamento delle demenze: gli inibitori della colinesterasi tacrina(*), donepezil, galantamina e rivastigmina, che inibendo l'enzima aumentano i livelli di acetilcolina, e memantina (antagonista non-competitivo dei recettori NMDA) che previene l'eccessiva stimolazione del sistema glutammatergico che influenza memoria ed apprendimento.

Lo scopo della rassegna di Raina et al, è stato valutare l'efficacia di questi 5 farmaci nel migliorare i parametri cognitivi, la funzionalità complessiva, il comportamento e la qualità di vita di pazienti con demenza.

La ricerca è stata condotta utilizzando le banche dati *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, MEDLINE, PREMEDLINE, EMBASE, *Allied and Complementary Medicine Database*, CINAHL, *AgeLine*, e PsycINFO, da gennaio 1986 fino a novembre 2006. Sono state selezionate pubblicazioni in lingua inglese di trial clinici randomizzati e controllati, che non prevedevano un disegno di tipo *crossover*, con un punteggio di qualità di almeno 3 sulla scala Jadad, condotti in pazienti adulti con diagnosi di demenza.

Delle 2577 pubblicazioni selezionate, 96 (59 studi) sono state considerate eligibili e per ognuno dei farmaci valutati 1 o più trial sono risultati sufficientemente informativi relativamente agli esiti presi in esame.

Donepezil vs placebo

I 34 articoli selezionati (24 studi, 7556 pazienti) sono coerenti ed evidenziano che donepezil, sia alla dose di 5 mg che di 10 mg, migliora le capacità cognitive e la funzionalità complessiva in pazienti con malattia di Alzheimer e demenza vascolare. La stima di questi effetti, valutati con le scale *Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale* (ADAS-cog) e *Clinician-Based Impression of Change with caregiver input* (CIBIC-plus), tuttavia, suggerisce che essi sono di lieve entità.

Nessun beneficio, relativamente a queste valutazioni, è invece stato osservato in pazienti con deficit cognitivo lieve. Variazioni clinicamente significative sono state dimostrate con la CIBIC-plus ma non con ADAS-cog.

Il miglioramento dei sintomi comportamentali e della qualità di vita non è stato estesamente valutato oppure è stato misurato utilizzando parametri non coerenti.

Gli eventi avversi consistono principalmente di disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea e vomito), prevedibili per questa classe di farmaci, dose-correlati.

Dal momento che molti studi in pazienti con Alzheimer medio-moderato sono a breve termine, non è possibile di trarre conclusioni sugli effetti potenziali di donepezili nel ritardare la progressione della malattia oppure sull'uso del farmaco a lungo termine (>6 mesi). Nei pazienti con deficit cognitivo lieve, donepezil ha ridotto il tasso di conversione a malattia di Alzheimer nel breve periodo ma non a 36 mesi.

Galantamina vs placebo

Dai 10 studi (3997 pazienti) valutati, emergono evidenze coerenti che indicano come galantamina migliori le capacità cognitive e la funzionalità complessiva, valutate attraverso l'ADAS-cog e il CIBIC-plus, ma solo per quest'ultimo si ottiene una rilevanza clinica. Le dosi utilizzate sono state 24, 32 o 36 mg/die(**). Le evidenze non sono coerenti riguardo i cambiamenti sulla funzionalità valutata tramite la *activities of daily living* (ADL).

Gli eventi avversi sono stati principalmente disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), disordini dell'alimentazione, perdita di peso e vertigini. La breve durata degli studi (Alzheimer medio-moderata o demenza vascolare), 6 mesi, e il disegno in aperto di un solo studio di 1 anno, limitano la possibilità di estrapolare questi dati all'uso del farmaco oltre i 6 mesi.

Rivastigmina vs placebo

I 9 studi (2164 pazienti) considerati hanno mostrato risultati coerenti relativamente agli esiti sulle capacità cognitive e sulla funzionalità complessiva. Comunque, gli effetti valutati tramite la scala ADAS-cog non hanno raggiunto la significatività statistica. Sebbene questi effetti siano risultati minori rispetto agli altri inibitori delle colinesterasi, l'eterogeneità tra gli studi non ha permesso una loro valutazione combinata. Le dosi utilizzate sono state tra 1 e 12 mg/die, mentre la durata degli studi da 14 a 52 settimane.

Tacrina vs placebo

Sulla base dei 6 studi (1203 pazienti) che confrontano tacrina a placebo, non vi è una coerente evidenza per una significativa differenza tra i trattamenti relativamente agli effetti sulle capacità

cognitive. Ciò potrebbe dipendere in parte dalla scelta del parametro di valutazione, dalla ridotta dimensione dello studio, dalle basse dosi utilizzate e dall'insufficiente durata degli studi. Due su 3 trial hanno mostrato benefici sulla funzionalità globale. Gli eventi avversi sono risultati associati a problemi gastrointestinali (nausea e vomito) e vertigini. L'elevato tasso di abbandono da effetti avversi e ai potenziali danni epatici indicano che questo farmaco è meno tollerato dai pazienti.

Donepezil vs galantamina

In 1 studio di 52 settimane condotto su 182 pazienti con malattia di Alzheimer, sono stati confrontati donepezil (10 mg/die) e galantamina (24 mg/die). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata dimostrata per gli effetti sulla funzionalità complessiva (*Bristol Activities of Daily Living Scale*). Sono state rilevate differenze significative a favore di galantamina relativamente alle funzioni cognitive (ADAS-cog e *Mini Mental Scale Examination*; MMSE) ma solo in pazienti con MMSE compreso tra 12 e 18. Tra i due farmaci non è stata dimostrata nessuna differenza statisticamente significativa nella frequenza di eventi avversi (nausea, vomito, agitazione, cefalea e cadute), anche gravi.

Donepezil vs rivastigmina

In un ampio trial (994 pazienti) della durata di 2 anni, sono stati confrontati donepezil (fino a 10 mg/die) vs rivastigmina (fino a 12 mg/die) in pazienti con malattia di Alzheimer moderatamente severa. Differenze statisticamente significative a favore di rivastigmina sono state mostrate nelle valutazioni della funzionalità ma non delle capacità cognitive e comportamentali. In generale, i pazienti nel gruppo rivastigmina hanno riportato più effetti avversi rispetto al gruppo donepezil ma non sono state osservate differenze per gli effetti avversi gravi.

Memantina vs placebo

Sulla base di 6 studi (1944 pazienti) emergono evidenze consistenti che indicano che memantina migliora le funzioni cognitive e la funzionalità globale, ma l'entità di questi effetti (secondo l'ADAS-cog) non raggiunge la significatività dal punto di vista clinico. I benefici su altri esiti sono limitati ma indicano un miglioramento della qualità di vita del paziente con malattia di Alzheimer moderata-severa.

Gli eventi avversi includono sintomi gastrointestinali, vertigini, e cefalea. In molti studi l'agitazione è stata riportata meno frequentemente rispetto a placebo. Memantina è risultata ben tollerata sia come monoterapia che in associazione a donepezil. I trial su memantina hanno valutato pazienti con demenza vascolare media-moderata e malattia di Alzheimer moderata-severa. Sebbene le differenze nelle valutazioni sulle capacità cognitive, sulla funzionalità complessiva globale e sulla qualità di vita siano state mantenute durante il periodo degli studi (massimo 28 settimane) non è possibile estrapolare questi dati per un uso a lungo termine.

Gli inibitori della colinesterasi e la memantina possono migliorare i sintomi relativi soprattutto alle funzioni cognitive e alla funzionalità complessiva. Tali esiti, tuttavia, non sono comuni a tutti i farmaci valutati. Dal punto di vista della significatività clinica, i risultati non sono stati valutati in modo sistematico. I confronti diretti sono limitati e non indicano importanti differenze.

Alcuni aspetti metodologici potrebbero aver influenzato questa rassegna. I sistemi di classificazione utilizzati per la diagnosi dei vari tipi di demenza e delle altre forme di deficit cognitivo non sono intercambiabili. Si evidenziano incertezze sull'accuratezza di questi criteri, soprattutto in merito alle valutazioni della gravità della demenza, a causa delle differenti metodologie utilizzate nei vari studi. I trial considerati sono risultati incoerenti nella classificazione degli eventi avversi seri o nella gravità degli eventi atipici. Inoltre, la durata di molti studi è stata relativamente breve e i pazienti inclusi presentavano demenze medio-moderate. Nella pratica clinica, i pazienti con demenza spesso hanno situazioni mediche complesse e sono ad alto rischio di effetti indesiderati e interazioni farmacologiche.

In molti studi le capacità cognitive e la funzionalità complessiva sono stati gli esiti in base ai quali è stata valutata l'efficacia (in accordo alle raccomandazioni della FDA della "dual efficacy" per i farmaci per la demenza). Le linee guida europee sottolineano anche l'importanza degli esiti comportamentali per la valutazione dell'efficacia di questi farmaci. Un trattamento clinicamente rilevante è quello che determina delle variazioni rilevanti per il paziente, per il caregiver e per il medico. Una differenza statisticamente significativa nelle scale di valutazione non sempre riflette un cambiamento clinicamente importante.

Inoltre, gli obiettivi della terapia cambiano al variare dello stadio della malattia. In uno stadio precoce, lo scopo è di migliorare la *cognition* e rallentare la progressione della malattia, In uno stadio medio, si pone maggiore attenzione a preservare la funzionalità, a mantenere la sicurezza ed a ritardare l'istituzionalizzazione. Negli stadi tardivi, l'enfasi si sposta verso il controllo dei comportamenti difficili che può essere ottenuto sia con terapie farmacologiche sia con cambiamenti ambientali e sociali.

Riferimento bibliografico

Raina et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for clinical practice guideline. *Ann Inte Med* 2008; 148: 379-97.

(*) In Italia tacrina non è disponibile.

(**) La dose massima raccomandata dalla ditta produttrice è di 24 mg/die.

Uso di antibiotici in adulti con diagnosi clinica di rinosinusite acuta: una metanalisi di dati di singoli pazienti

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I pazienti che lamentano una sintomatologia di tipo sinusitico, in larga parte sono curati esclusivamente dal medico di medicina generale (MMG), senza ricorrere ad approfondimenti diagnostici.

Infezioni comuni come la sinusite sono associate, secondo le aspettative dei pazienti, alla necessità di un trattamento antibiotico, senza il quale, secondo loro, non sarebbe possibile la guarigione. Evidenze crescenti, tuttavia, indicano che gli antibiotici conferiscono un beneficio marginale, anche se non è possibile escludere che un sottogruppo di pazienti (non facilmente identificabile) possa trarne vantaggio. Purtroppo linee guida e metanalisi non forniscono utili chiarimenti e riflettono questa condizione di incertezza.

I MMG, pertanto, continuano ad eccedere nella prescrizione di antibiotici per il trattamento della rinosinusite acuta perché non è facile distinguere un'infezione batterica da una virale.

Per migliorare l'appropriatezza prescrittiva, è stata effettuata una metanalisi di trial clinici randomizzati per evidenziare segni e sintomi in grado di identificare un sottogruppo di pazienti che potrebbe trarre beneficio dall'assunzione di antibiotici.

Dai 9 trial selezionati, sono stati ricavati i dati relativi a 2547 pazienti adulti e sono stati valutati l'effetto del trattamento antibiotico versus placebo e il valore prognostico dei segni e sintomi più comuni mediante l'utilizzo del number needed to treat (NNT), cioè il numero idoneo di pazienti da trattare con antibiotici per curarne uno.

I pazienti reclutati in questi trial presentavano segni e sintomi indicativi di rinosinusite: un raffreddore precedente o un peggioramento di sintomi che inizialmente erano in remissione, secrezioni nasali e/o faringee purulente, dolore facciale unilaterale, odontalgia, dolore alla masticazione o ai movimenti.

Sono stati esclusi i trial che avevano reclutato i pazienti basandosi, anche in parte, sui risultati di diagnostica microbiologica, di laboratorio o strumentale, perché queste indagini non rientrano nella routine degli ambulatori di MG.

Il valore di NNT è stato di 15 (CI 95%: NNT [benefit] 7 – NNT [harm] 190) per i sintomi di tipo sinusitico; i pazienti con secrezione faringea necessitavano di un trattamento più lungo rispetto a quelli che non presentavano questo segno, con un NNT pari a 8 (CI 95%: NNT [benefit] 4 – NNT [harm] 47).

I pazienti più anziani, con sintomatologia persistente o con sintomi più gravi, pur effettuando trattamenti più lunghi, non traevano un beneficio maggiore rispetto agli altri soggetti.

Le precedenti metanalisi di dati aggregati avevano incluso anche i trial in cui erano stati effettuati esami diagnostici, rilevando di conseguenza un maggiore effetto del trattamento (NNT=7) pur con una certa eterogeneità nei risultati.

Molte linee guida raccomandano di prescrivere gli antibiotici in caso di persistenza della sintomatologia per un periodo superiore a 7-10 giorni, ma spesso, in presenza di sintomatologia a livello del tratto respiratorio superiore di almeno 8 giorni viene effettuata una diagnosi di rinosinusite con conseguente prescrizione di antibiotici.

I risultati di questa metanalisi non supportano questa strategia di intervento né, peraltro, contrastano un atteggiamento di vigile attesa prima di prescrivere gli antibiotici.

Anche se i pazienti con una sintomatologia più severa non sembravano beneficiare del trattamento antibiotico più di altri soggetti privi di questi sintomi, questi risultati vanno interpretati con cautela. Tra i criteri di esclusione di tutti i trial era prevista la presenza di una sintomatologia severa (febbre alta, edema periorbitale, eritema e dolore facciale intenso) che suggerisce una grave complicanza dell'infezione; in questi casi, un pronto trattamento antibiotico è essenziale. Tuttavia, i risultati di questa metanalisi suggeriscono che una sintomatologia di intensità moderata non permette di distinguere tra un'etiologia batterica o virale.

I comuni segni e sintomi clinici, compresa la secrezione purulenta, non sono in grado di identificare i pazienti con rinosinusite in cui il trattamento antibiotico sia chiaramente giustificato (dato il costo, la possibilità di eventi avversi e lo sviluppo di resistenza batterica), neanche nei soggetti con una persistenza della sintomatologia >7-10 giorni; la gravità dei sintomi è rilevante solo nel caso di segni suggestivi di serie complicazioni.

Sebbene questi dati non possano essere estesi a bambini e pazienti immunocompromessi, è importante sottolineare come un attento monitoraggio ed una terapia sintomatica siano giustificati in quasi tutti i pazienti adulti con disturbi acuti di tipo rinosinusitico.

Riferimenti bibliografici

Young J et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008; 371: 908-14.

Lindbaek M, Butler CC. Antibiotics for sinusitis-like symptoms in primary care. *Lancet* 2008; 371: 874-6.

Uso dei bifosfonati nella donna e rischio di fibrillazione atriale e flutter: studio caso-controllo basato sulla popolazione

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

La fibrillazione atriale è un evento comune e potenzialmente grave: il rischio di sviluppare almeno un episodio di aritmia nel corso della vita è superiore al 20% della popolazione e rappresenta un fattore di rischio maggiore per ictus, tromboembolismo e insufficienza cardiaca.

I bifosfonati sono farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, aumentano la densità ossea e riducono il rischio di fratture. Uno studio clinico multicentrico

randomizzato ha recentemente verificato l'efficacia della somministrazione per via endovenosa 1 volta/anno di acido zoledronico nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, dell'anca e di altro genere (*Black DM et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-22*). Tuttavia, sono stati descritti casi gravi di fibrillazione atriale più spesso nel gruppo randomizzato ad acido zoledronico rispetto a placebo. Questo dato si aggiunge ai risultati ottenuti in uno studio precedente che avevano sollevato il problema di una possibile associazione tra l'uso di alendronato e l'aumento del rischio di fibrillazione atriale (*Cummings SR et al. Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med 2007; 356: 1895-6*).

L'obiettivo di questo studio caso-controllo è stato quello di verificare l'associazione tra l'uso dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne e lo sviluppo di fibrillazione atriale e flutter.

Lo studio è stato effettuato su una popolazione danese femminile sfruttando i database medici provenienti dalle contee del Nord Jutland, Ringkjøbing, Viborg e Aarhus in Danimarca, per un totale di 1,7 milioni di pazienti (circa il 30% della popolazione danese). Per valutare l'incidenza dei casi di fibrillazione e flutter atriale, è stato utilizzato il Registro Nazionale Danese dei pazienti. Il Registro riporta il codice anagrafico di ogni paziente che è stato ricoverato in ospedale dal 1977 (dal 1995 anche le visite di medicina generale e in pronto soccorso) con i relativi dati di ospedalizzazione e dimissione del paziente, diagnosi e interventi chirurgici codificati dai medici e classificati secondo l'ICD (International Classification of Diseases).

I casi arruolati nello studio sono stati quelli che avevano avuto una prima diagnosi di fibrillazione atriale o flutter nel periodo compreso tra il 1999 e il 2005, poiché il registro delle prescrizioni nelle quattro contee nelle quali sono stati arruolati i pazienti è stato completato nel 1998.

Per ogni caso sono stati selezionati fino ad un massimo di 5 controlli secondo criteri di similarità basati su età, sesso e contea di provenienza. I controlli sono stati selezionati utilizzando un campionamento in base al set di rischio e assegnando una "data indice" identica a quella della diagnosi di fibrillazione o flutter atriale del corrispondente caso.

Per identificare tutte le prescrizioni di bifosfonati effettuate è stato utilizzato il database delle prescrizioni delle 4 contee. I bifosfonati utilizzati sono stati alendronato ed etidronato con solo 5 utilizzatrici di risedronato tra i controlli. Sono state definite utilizzatrici attive quelle per le quali è stata individuata una prescrizione di bifosfonati nei 90 giorni precedenti la diagnosi di fibrillazione o flutter atriale (data indice per i relativi controlli) e utilizzatrici storiche quelle con data dell'ultima prescrizione effettuata prima dei 90 giorni. Nuove utilizzatrici erano le pazienti con una prima prescrizione registrata nei tre mesi precedenti la data indice e utilizzatrici continuative quelle con più di una prescrizione registrata. Per ogni paziente è stato valutato il registro contenente i codici delle dimissioni ospedaliere o le date indice delle diagnosi di malattie cardiovascolari, diabete, cancro, malattie polmonari ed epatiche, ipertiroidismo, insufficienza renale, osteoporosi e alcolismo. L'eventuale diagnosi di intossicazione alcolica è stata inserita nell'analisi se accertata durante il ricovero ospedaliero o nelle date indice fra i controlli. Infine, come indice di gravità di fibrillazione atriale o flutter, sono state riportate informazioni associate a cardioversione osservata entro un anno dalla data indice.

Sono state identificate 13586 donne con fibrillazione/flutter atriale e 68054 controlli. Su un totale di 996 pazienti (8,3%), è stata registrata cardioversione entro un anno dalla diagnosi di fibrillazione. Circa il 74% dei casi e dei controlli avevano un'età >70 anni. L'uso dei bifosfonati è stato non comune in entrambi i gruppi: 435 casi (3,2%) e 1958 controlli (2,9%) erano utilizzatori attivi di bifosfonati mentre 289 casi (2,1%) e 1180 controlli (1,7%) erano utilizzatori storici. Etidronato e alendronato venivano usati con la stessa frequenza fra i casi e i controlli.

Il rischio relativo di fibrillazione atriale tra le utilizzatrici attive di bifosfonati rispetto alle non utilizzatrici è stato di 0,95 (95%CI: da 0,84 a 1,07), simile a quello delle utilizzatrici storiche (1,04; 95%CI da 0,90 a 1,21). Le nuove utilizzatrici hanno mostrato un rischio relativo pari a 0,75 (95%CI: da 0,49 a 1,16), molto simile a quello delle utilizzatrici continuative (0,96; 96%CI: da 0,85 a 1,09).

Questo studio caso-controllo effettuato su un'ampia popolazione non ha evidenziato un incremento del rischio di fibrillazione atriale e flutter associati all'uso di etidronato e alendronato nel trattamento dell'osteoporosi.

L'editoriale di accompagnamento allo studio rileva che il database e i metodi impiegati sono rigorosi e accurati. Gli autori non riportano differenze sostanziali nell'uso di alendronato e etidronato nelle pazienti con diagnosi o meno di fibrillazione atriale o flutter (3,2% vs 2,9%).

Il limite principale dello studio è rappresentato dalla mancanza di informazioni sull'acido zoledronico. Questo aspetto è fondamentale perché gli autori suggeriscono che i bifosfonati somministrati per via orale sono sicuri nei confronti dell'insorgenza di fibrillazione atriale, mentre questa reazione potrebbe scatenarsi rapidamente dopo infusione di acido zoledronico (o altri bifosfonati somministrati per via endovenosa) come risultato del rilascio di citochine pro-infiammatorie o a causa dell'ipocalcemia transitoria o di iperparatiroidismo secondario.

Lo studio HORIZON (Black DM et al, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-22), condotto su 7800 donne in post-menopausa trattate per oltre 3 anni, sembra escludere questi meccanismi dal momento che gran parte dei casi di fibrillazione atriale osservati si è verificata mesi dopo la prima infusione e non sono state osservate aritmie all'ECG nei pazienti dello studio. Ulteriori studi sono necessari per approfondire i rischi correlati all'uso di bifosfonati per via parenterale con particolare riferimento all'acido zoledronico.

Le evidenze scientifiche disponibili suggeriscono che oltre ad effettuare un ECG in pazienti anziani con fratture legate all'osteoporosi nei quali si rilevano aritmie, non sono necessarie particolari precauzioni quando si prescrivono bifosfonati per via orale.

Se anche esiste un rischio minimo di fibrillazione atriale o flutter per i bifosfonati, questo non sarebbe comunque sufficiente a superare il beneficio di questi farmaci nella prevenzione delle fratture in pazienti con osteoporosi.

* Oltre ad acido zoledronico, 5 mg/100 ml ev (classe H OSP2), in Italia, è in commercio anche la formulazione endovenosa di acido ibandronico 3 mg/3 ml (classe H OSP1) il cui intervallo posologico autorizzato è di un'iniezione ogni 3 mesi.

Conflitto di interesse: Alcuni autori dello studio hanno dichiarato un potenziale conflitto di interessi legato a fondi ricevuti da aziende che commercializzano farmaci per l'osteoporosi in occasione di seminari, consulenze o per attività di ricerca.

Riferimenti bibliografici

Sørensen HT et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. BMJ marzo 2008; doi:10.1136/bmj.39507.551644.BE.

Majumdar SR. Oral bisphosphonates and atrial fibrillation. BMJ 2008; doi:10.1136/bmj.39513.481065.80.

Studio delle differenze di genere nel metabolismo enterico dell'itraconazolo in adulti sani che assumono succo di pompelmo

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La clearance dei substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) risulta frequentemente più alta nella donna rispetto all'uomo, anche dopo correzione per fattori fisiologici quali il peso corporeo. Una delle ipotesi avanzate per spiegare queste differenze, anche se non confermata da studi *in vitro*, è una variabilità di espressione e attività del CYP3A4 tra i due sessi.

Uno dei maggiori determinanti dell'espressione del CYP3A4 epatico è il genere: le donne esprimono livelli significativamente maggiori di CYP3A4 rispetto agli uomini; al contrario, uno studio di biopsie duodenali da soggetti sani, non ha dimostrato differenze di genere nella trascrizione dell'enzima duodenale (Paine et al. *Drug Metab Disp* 2005).

È difficile determinare se esista o meno una differenza di genere nel metabolismo intestinale a

causa della mancanza di metodi specifici e non invasivi per studiare il CYP3A4 intestinale.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare se esistono differenze correlate al sesso nel metabolismo intestinale dell'itraconazolo, somministrato come soluzione orale, in adulti sani a cui veniva somministrato succo di pompelmo, che agisce come inibitore selettivo del CYP3A4 enterico e il cui effetto può durare diversi giorni.

L'itraconazolo è un inibitore noto del CYP3A4, ed in questo contesto è stato somministrato come soluzione orale. È stata scelta questa forma farmaceutica perché permette di raggiungere concentrazioni elevate del farmaco a livello dell'epitelio intestinale e quindi un suo rapido assorbimento causando così una saturazione transitoria del CYP3A4 intestinale.

È uno studio in aperto, a blocchi randomizzati, con un disegno crossover a due vie. Sono stati esclusi soggetti che avevano una storia di uso di tabacco, nell'ultimo anno, di sostanze illecite o di abuso di alcool; soggetti con malattie gastrointestinali, ipersensibilità agli imidazoli, agli azoli o agli agrumi, malattie concomitanti significative, gravidanza o allattamento; soggetti che usavano farmaci che interagiscono con l'itraconazolo o con il succo di pompelmo. Quattro delle 10 donne che hanno completato lo studio assumevano anticoncezionali orali.

Ai soggetti era richiesto di astenersi dal consumo di ogni prodotto a base di agrumi nelle 72 ore precedenti lo studio.

Venti soggetti (10 donne) hanno ricevuto 240 ml di acqua o succo di pompelmo 3 volte al giorno per 2 giorni. Il giorno 3, è stata somministrata una soluzione orale di itraconazolo (200 mg) con 240 ml della bevanda assegnata, seguita, 2 h dopo, da 240 ml della stessa. Prelievi di sangue seriali sono stati effettuati in un periodo di 72 h al fine di valutare le concentrazioni nel siero di itraconazolo e del suo principale metabolita, l'idrossi-itraconazolo. Dopo 20 giorni di *washout*, i gruppi sono stati scambiati e hanno ripetuto lo studio.

Tra i soggetti di sesso femminile (età media $24,5 \pm 2,3$ anni), il succo di pompelmo ha ridotto la clearance orale apparente, aggiustata per il peso, dell'itraconazolo (-19%, $p=0,006$) e ha aumentato la biodisponibilità del farmaco misurata mediante l'indice $AUC_{0-\infty}$ (+30%, $p=0,01$), ma non ha prodotto variazioni significative nella farmacocinetica di idrossi-itraconazolo.

Nei maschi (età media $27,2 \pm 5,7$ anni), il succo di pompelmo non ha prodotto significative variazioni della farmacocinetica di itraconazolo e idrossi-itraconazolo.

Il succo di pompelmo ha, inoltre, ridotto significativamente il rapporto $AUC_{0-\infty}$ idrossi-itraconazolo/itraconazolo nella donna (-12%, $p=0,047$) ma non nell'uomo. La clearance orale apparente, aggiustata per il peso, dell'itraconazolo è risultata significativamente più alta nelle donne, rispetto agli uomini, quando il farmaco veniva somministrato con l'acqua (+56%, $p=0,009$). Sebbene l'entità della variazione di questo parametro indotta dal succo di pompelmo sia più alta nella donna, la differenza tra i due sessi non è risultata significativa ($p=0,085$).

I risultati ottenuti indicano che:

- l'influenza del succo di pompelmo sul metabolismo pre-sistemico dell'itraconazolo è maggiore nelle donne rispetto agli uomini;
- l'assunzione ripetuta di succo di pompelmo riduce significativamente la clearance orale apparente, aggiustata per il peso, dell'itraconazolo e aumenta l'esposizione della donna, ma non dell'uomo, al farmaco;
- sebbene la clearance orale apparente, aggiustata per il peso, dell'itraconazolo sia più alta nelle donne, l'entità della sua modificazione non comporta una differenza statisticamente significativa tra i due sessi.

Gli autori concludono che il moderato effetto del succo di pompelmo sulla disponibilità sistemica dell'itraconazolo, somministrato come soluzione orale, non può essere attribuito unicamente a differenze di genere nel metabolismo enterico citocromo-dipendente. Sono necessari altri studi sul metabolismo pre-sistemico dei farmaci, utilizzando succo di pompelmo, per valutare il potenziale impatto delle differenze di genere.

Riferimento bibliografico

Gubbins PO et al. Examining sex-related differences in enteric itraconazole metabolism in healthy adults using grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 293-301.

Variazioni genetiche nella risposta alla morfina in pazienti oncologici

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La morfina è l'oppioide di prima scelta nel trattamento del dolore oncologico da moderato a severo; tuttavia, nel 10-30% dei pazienti che ricevono il farmaco per via orale, la terapia non ha successo o per effetti avversi intollerabili o per un'inadeguata analgesia o per entrambi i fattori.

Può quindi essere utile personalizzare la terapia per raggiungere un adeguato controllo del dolore nel più breve tempo possibile e con minimi effetti collaterali.

Questo gruppo di lavoro aveva già dimostrato come variazioni genetiche della proteina beta-arrestina 2 fossero associate alla necessità di somministrare un oppioide alternativo alla morfina (*Pharmacogenomics J.* 2005; 5: 324-36). Nello studio qui presentato, l'attenzione si è focalizzata su altri due geni, MDR-1 (*multidrug resistance-1*) e COMT (*catechol-O-methyltransferase*) che potrebbero influenzare la risposta alla morfina.

MDR-1 codifica la glicoproteina P, che contribuisce a regolare il passaggio dei farmaci attraverso la barriera emato-encefalica perché capace di pompare attivamente i farmaci al di fuori del SNC. Variazioni di MDR-1 potrebbero influenzare la frequenza degli effetti collaterali a carico del SNC indotti dagli oppioidi.

Il polimorfismo del gene COMT può influenzare la risposta al dolore in volontari sani. La variante più comune (sostituzione di adenosina con guanosina nel nucleotide 1222, A1222G, che causa la sostituzione della valina con la metionina) porta alla sintesi di un enzima da 3 a 4 volte meno attivo e si è dimostrata essere associata ad una minore risposta dei recettori μ ad uno stress algogeno nei volontari sani. Individui omozigoti per la variante metionina hanno una maggiore sensibilità al dolore; in condizioni basali, hanno un'aumentata espressione dei recettori μ in diverse regioni cerebrali ed in risposta al dolore presentano una minor attivazione di questi recettori per diminuito rilascio di oppioidi endogeni (*Science* 2003; 299: 1240-43).

Si tratta di uno studio prospettico, caso-controllo, in cui sono stati arruolati 228 pazienti che ricevevano morfina per dolore oncologico, di cui 164 controlli (morfina per almeno 1 mese con buon controllo del dolore e minimi effetti collaterali) e 64 *switchers* (coloro che, nonostante un aumento della dose di morfina, non hanno avuto un buon controllo del dolore o effetti collaterali intollerabili e per i quali è stato necessario il cambio ad un altro oppioide). Sono stati esclusi pazienti di età <18 anni, con dolore neuropatico o con livelli di creatinina serica 1,5 volte superiori al limite massimo normale.

Tra i due gruppi non vi erano differenze significative per età ($57,2 \pm 13,4$), sesso, etnia e diagnosi di tumore; la maggioranza dei pazienti era di etnia caucasica (87,3%).

Lo *switch* ad un oppioide alternativo ha avuto successo in 57 pazienti su 64 (89%); per 48 è stata necessaria un'unica variazione (ossicodone) mentre, per gli altri, si è dovuto ricorrere a variazioni aggiuntive prima di raggiungere un buon risultato clinico.

Per tutti i pazienti è stato registrato il grado di dolore nelle precedenti 24 ore usando cinque parametri (scala numerica da 0 a 10 per dolore medio, peggior dolore, ultimo dolore, dolore attuale, percentuale di sollievo dal dolore) e gli effetti collaterali ritenuti correlati all'assunzione di morfina (scala a 4 punti: per nulla, un po', abbastanza, molto). Per gli *switchers* il punteggio relativo agli effetti collaterali era maggiore che per i controlli; la percentuale di sollievo dal dolore è stato il fattore predominante per cambiare farmaco, seguito dagli effetti collaterali a carico del SNC

(sonnolenza, confusione e allucinazioni). Le dosi di morfina erano comprese tra 10 mg/die e 1260 mg/die, senza differenze significative tra i due gruppi in studio.

Dalle analisi condotte su campioni di sangue provenienti da 221 pazienti, è stato evidenziato come variazioni di MDR-1 fossero correlate a sonnolenza, confusione e allucinazioni da moderate a severe. Per MDR-1, gli alleli 21/2677G e 12/1236C erano significativamente associati con un diminuito livello degli effetti collaterali sopra citati ($p=0,0003$). Il polimorfismo funzionale di tale gene non sembrava condizionare lo *switch*.

Variazioni di COMT sembravano associate agli effetti collaterali centrali, ma non al dolore; sono stati studiati polimorfismi di un singolo nucleotide nell'introne 1, di cui il più significativo coinvolge la guanosina in posizione -4873 ($p=0,003$). Questi polimorfismi erano presenti nel 10,4% della popolazione ($p=0,005$) e sono stati maggiormente associati a sonnolenza, confusione e allucinazioni.

Lo studio ha inoltre dimostrato come variazioni di MDR-1 siano indipendenti da e additive a quelle di COMT nel predire gli effetti collaterali morfino-dipendenti. La funzionalità della glicoproteina P può alterare la quantità di morfina e dei suoi metaboliti nel SNC; questo avrà un maggiore effetto se contemporaneamente vi è un' aumentata espressione dei recettori per gli oppioidi dipendente dal genotipo COMT.

I dati sul genotipo non si correlano al dosaggio della morfina e alle concentrazioni seriche del farmaco e dei suoi metaboliti.

I risultati ottenuti dimostrano l'importanza del genotipo sia MDR-1 che COMT nell'influenzare gli effetti collaterali della morfina a livello del SNC, mentre non sembrano essere connessi ad altri effetti collaterali, come nausea, stipsi e secchezza delle fauci. Fattori individuali possono influenzare la sensibilità al dolore, l'effetto analgesico e la frequenza degli effetti collaterali degli oppioidi.

Gli autori concludono che questo studio aggiunge informazioni significative alle conoscenze sulle varianti genetiche che possono influenzare la risposta agli oppioidi, rappresentando una tappa verso la pianificazione della terapia del dolore personalizzata.

Riferimento bibliografico

Ross JR et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients. *Cancer* 2008; 112: 1390-403.

Determinanti genetiche della risposta al warfarin durante la terapia anticoagulante iniziale

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La somministrazione di warfarin presenta delle difficoltà a causa di una stretta finestra terapeutica e di un'ampia variabilità interindividuale della risposta e, quindi, del dosaggio richiesto. Pertanto, come indice di risposta terapeutica è necessario monitorare il tempo di protrombina e l'*International Normalized Ratio* (INR); in particolare, valori di INR <2 sono associati ad un aumento del rischio di tromboembolismo e valori >4 ad un aumento del rischio di sanguinamento.

Le differenze interindividuali di risposta sono attribuite a polimorfismi genetici dell'enzima principalmente responsabile del metabolismo del warfarin, il citocromo P450 2C9 (CYP2C9), e del *target* del farmaco, l'enzima vitamina K epossido-reduttasi (VKORC1). Infatti, la stessa FDA, nell'agosto del 2007, ha modificato la scheda tecnica del warfarin riportando che la dose iniziale dovrebbe essere minore nei pazienti con varianti genetiche degli enzimi CYP2C9 e/o VKORC1.

Scopo dello studio, condotto in tre reparti del *Vanderbilt University Medical Center* (Nashville, USA), tutti coinvolti nelle procedure di anticoagulazione (la Cardiologia, il Centro per l'Artrite e le

Protesi d'Anca e la Farmacia), è stato valutare l'effetto di polimorfismi genetici di CYP2C9 e VKORC1 nelle fasi iniziali della terapia anticoagulante. Sono stati inclusi pazienti di età ≥ 18 anni che hanno iniziato una terapia con warfarin tra il luglio 2002 ed il luglio 2004. Criteri di esclusione sono stati diagnosi di cancro e necessità di chemioterapia, ed alcolismo.

I farmaci concomitanti sono stati suddivisi in due gruppi: quelli che potevano potenziare, e quelli che potevano attenuare gli effetti anticoagulanti del warfarin; l'amiodarone, a causa dei suoi marcati effetti, è stato considerato separatamente. Tutti i pazienti sono stati seguiti dalla prima data di uso del warfarin alla fine del *follow-up* o alla fine del trattamento al *Vanderbilt University Medical Center*, definita come mancata registrazione di INR nella cartella clinica da più di 60 giorni.

Per i 297 pazienti inclusi nello studio, sono stati accertati il genotipo CYP2C9 (CYP2C9*1, *2 e *3), gli aplotipi VKORC1 (A e non-A), le caratteristiche cliniche, la risposta alla terapia (sulla base dell'INR), ed eventuali sanguinamenti. Gli outcome primari sono stati il tempo per il primo INR nel *range* terapeutico e il tempo per il primo INR >4 ; inoltre, sono stati valutati: il tempo durante il quale l'INR era sopra il *range* terapeutico, l'andamento di INR nel tempo, il dosaggio di warfarin (mg/die) durante le settimane 1 e 2 e dal giorno 29 alla fine del *follow-up*, e gli eventi di sanguinamento (in accordo ai criteri del *Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study*).

La popolazione, età media 61 anni, presentava un INR prefissato tra 1,8 e 3,5 (da 2 a 3 nel 69% dei pazienti); il dosaggio medio iniziale del warfarin è stato di $4,8 \pm 0,8$ mg; il *follow-up* medio è stato di 43 giorni. La frequenza dell'aplotipo A di VKORC1 è stata 32,6% (129 eterozigoti e 32 omozigoti), ed è risultata più alta tra la popolazione bianca (34,3%; $p=0,006$). Le frequenze alleliche per le varianti di CYP2C9 sono state: per *2 il 12,0%, e per *3 il 4,8%; le frequenze genotipiche sono state: 69,4% per *1/*1 (*wilde type*); 26,9% per *1/*2 o *1/*3; 3,7% per *2/*2, *3/*3 o *2/*3 con una frequenza significativamente diversa su base etnica ($p=0,005$).

I pazienti con un aplotipo A/A di VKORC1 hanno mostrato una diminuzione del tempo per il primo INR nel *range* terapeutico ($p=0,02$) e del primo INR >4 ($p=0,003$) rispetto a quelli con aplotipo non-A/non-A. Inoltre, i pazienti con aplotipo A/A hanno avuto valori di INR al di sotto di quelli terapeutici per un tempo maggiore rispetto a quelli non-A/non-A (18,8% vs 9,1%; $p=0,029$). La risposta media alla terapia misurata come INR è risultata significativamente influenzata dall'aplotipo di VKORC1 durante le prime 2 settimane ($p<0,001$ sia per la settimana 1 che 2). Al contrario, il genotipo CYP2C9 non è risultato predittivo del tempo necessario per ottenere il primo INR nel *range* terapeutico ($p=0,57$); tuttavia, i portatori delle varianti alleliche *2 e *3 hanno raggiunto un primo INR >4 più velocemente dei *wilde type* ($p=0,03$). Entrambi, il genotipo CYP2C9 e l'aplotipo VKORC1, hanno avuto una influenza significativa sulla dose di warfarin dopo le prime 2 settimane. La comparsa di gravi sanguinamenti non è stata significativamente influenzata dagli aplotipi VKORC1 o genotipi CYP2C9.

La variabilità iniziale nella risposta dell'INR al warfarin è stata maggiormente associata alla variabilità genetica di VKORC1, piuttosto che di CYP2C9.

L'editoriale di accompagnamento evidenzia che l'applicazione della farmacogenomica applicata alla terapia con warfarin è di interesse e coinvolge diversi gruppi di ricerca sia clinici che pre-clinici. Lo conferma la costituzione dell'International Pharmacogenetics Consumption (che comprende anche ricercatori appartenenti al Pharmacogenetics Research Network - PGRN) che ha lo scopo di realizzare un interscambio di dati genetici e clinici per sviluppare un "consensus model" di somministrazione del farmaco. Inoltre, il Collaborative Cardiovascular Drug Safety and Biomarker Research Program, una partnership tra il Critical Path Institute e la University of Utah supportata dall'FDA, sta valutando test genetici per la loro capacità di predire dosaggi più sicuri ed efficaci di warfarin. Il National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ha sviluppato un "web-based tool", gratuito, per stimare la dose iniziale di warfarin da somministrare ai pazienti

(www.warfarindosing.org).

L'editorialista conclude che lo studio di Schwarz et al, mette in luce l'importanza della variabilità genetica nell'influenzare il metabolismo e la risposta al warfarin.

Riferimenti bibliografici

Schwarz UI et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999-1008.

Scurin SB & EG Nabel Pharmacogenomics - Ready for prime time. *N Engl J Med* 2008; 358: 1061-63.

Le variazioni genetiche alla base della risposta al warfarin sono state oggetto anche di un altro studio, di Caraco Y et al, pubblicato nel 2008.

Lo studio è stato condotto tra l'ottobre 2001 e l'agosto 2006 nella Divisione di Medicina del *Hadassah University Hospital* (Gerusalemme, Israele) allo scopo di valutare se la conoscenza a priori del genotipo CYP2C9 possa migliorare la terapia con warfarin. I pazienti (n=191), omogenei per caratteristiche demografiche ed anamnestiche, sono stati randomizzati a ricevere warfarin o in base ad un algoritmo validato (gruppo controllo, n=96), o in base ad un algoritmo aggiustato sulla base del genotipo CYP2C9 (gruppo studio, n=95). Gli end point primari sono stati: il tempo richiesto per raggiungere un INR nel *range* terapeutico (primo INR >2), quello per ottenere una anticoagulazione stabile e il tempo trascorso all'interno del *range* terapeutico; gli end point secondari sono stati: il numero di giorni passati al di fuori del *range* terapeutico, la somma delle deviazioni dal *range* desiderato, la comparsa di sanguinamento o tromboembolismo.

Il primo INR terapeutico e l'anticoagulazione stabile sono stati raggiunti nel gruppo in studio vs gruppo controllo rispettivamente con 2,73 e 18,1 giorni di anticipo (p<0,001). La maggiore velocità di anticoagulazione iniziale è stata ottenuta nel gruppo in studio con un dosaggio giornaliero più alto del 28% (p<0,001). Infine, i pazienti del gruppo in studio persistevano nel *range* terapeutico più a lungo (80,4% vs 63,4%; p<0,001) e hanno avuto una più bassa incidenza (3,2% vs 12,5%; p<0,02) di sanguinamenti minori.

Lo studio conclude che una terapia con warfarin guidata dal genotipo CYP2C9 è più efficace e sicura. Caraco et al. non studiano i polimorfismi a carico del VKORC1, ma ne sottolineano l'opportunità per dosare il warfarin secondo algoritmi che comprendano anche tali variabili, insieme a fattori dell'ospite ed influenze ambientali. Questo alla luce della multifattorialità alla base delle variazioni interindividuali nella risposta al warfarin.

Tutto ciò è particolarmente interessante anche alla luce dei risultati - in buona parte deludenti - del primo trial clinico randomizzato pubblicati da Anderson et al. nel Novembre scorso (*Circulation* 2007; 116: 2563-70). Il trial, condotto su pazienti in terapia iniziale con warfarin standard o "genotipo-guidata", non ha raggiunto l'end point primario di una riduzione della percentuale di INR "fuori-range". L'ottimizzazione di una terapia anticoagulante personalizzata, come conclude l'editoriale di Scurin, rimarrà quindi un'area attiva di ricerca clinica e farmacologica ancora per qualche tempo.

Riferimento bibliografico

Caraco Y et al. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 460-70.

Associazione tra uso di antidepressivi e alterazione dell'omeostasi del glucosio: evidenze da segnalazioni spontanee

A cura della Dott. ssa Paola D'Incau

L'uso di farmaci psicotropi è stato correlato a disturbi dell'omeostasi del glucosio. Gli antipsicotici, in particolare, specialmente gli atipici quali la clozapina e l'olanzapina, possono provocare iperglicemia, diabete mellito di tipo 2 e altri disturbi metabolici.

Anche gli antidepressivi possono interferire con il metabolismo del glucosio, aumentando paradossalmente sia il rischio di iper che di ipoglicemia.

Tuttavia, sono scarse le prove relative all'associazione tra uso di antidepressivi e alterazione dell'omeostasi del glucosio, e quelle esistenti provengono principalmente da case-report e studi clinici di breve durata, con piccoli gruppi di pazienti selezionati con il diabete mellito quale comorbidità.

Al fine di contribuire all'*evidence based* sull'associazione tra uso di antidepressivi ed iper-e ipoglicemia, è stato condotto uno studio caso-controllo basato sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaci (ADR) presenti nella banca dati del programma internazionale di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO ADR database). Inoltre, si è voluto chiarire se le specifiche proprietà farmacologiche degli antidepressivi possano spiegare una potenziale influenza sull'omeostasi del glucosio.

Lo studio caso controllo è stato condotto utilizzando il database (Vigibase) del WHO Uppsala Monitoring Center (UMC OMS), in Svezia. L'OMS UMC riceve schede di segnalazione di sospette reazioni avverse relative a prodotti farmaceutici da 82 paesi di tutto il mondo, inviate attraverso i Centri nazionali di Farmacovigilanza. Queste segnalazioni sono eterogenee, per provenienza, documentazione e valutazione della causalità.

La coorte di base consisteva di tutte le segnalazioni di ADR relative ad antidepressivi, antipsicotici o benzodiazepine, tra il gennaio 1969 e il gennaio 2005.

I report sono stati inclusi solamente quando erano disponibili dati sul genere ed i pazienti erano di età ≥ 18 anni. Le reazioni iper-e ipoglicemiche sono state separate in due diverse popolazioni di studio.

I casi erano definiti in base alle ADR classificate come iper-o ipoglicemia. Tutte le altre reazioni sono state considerate come controlli.

Il principale fattore indagato è stato l'esposizione ai farmaci antidepressivi segnalati come farmaci sospetti, concomitanti o interagenti per la comparsa di una reazione avversa (ADR).

L'esposizione ai farmaci antidepressivi era stata ulteriormente suddivisa in quattro cluster basati sulle proprietà farmacologiche di legame di sei comuni trasportatori o siti recettoriali: il trasportatore del reuptake della 5-HT (serotonina), il trasportatore del reuptake della noradrenalina, il recettore M3, il recettore H1, i recettori $\alpha 1$ e i recettori 5-HT_{2c}.

Quando due diversi antidepressivi erano riportati nella stesso report, non potevano essere classificati in uno dei quattro cluster, quindi è stata aggiunta la quinta categoria di classificazione "due antidepressivi".

Le benzodiazepine sono state scelte come gruppo di confronto negativo per l'ipo-iperglicemia, perché l'uso di benzodiazepine non è stato associato a questo effetto, mentre gli antipsicotici (che sono associati ad un più elevato rischio di iperglicemia, ma non ipoglicemia) sono stati scelti come il gruppo di confronto positivo per l'iperglicemia e come gruppo di confronto negativo per l'ipoglicemia.

Per aggiustare i dati in funzione dei potenziali fattori di confondimento sono state studiate le seguenti covariate, e cioè l'età, il genere, l'uso di farmaci antidiabetici, di farmaci cosomministrati che inducono iper-o ipoglicemia e anno di segnalazione, stabilite in data indice. La regressione

logistica multivariata è stata utilizzata per valutare la forza della associazione che è stata espressa come odd ratio di segnalazione (ROR: Reporting Odds Ratios) con un intervallo di confidenza del 95% (95% CI).

Nel complesso, l'uso di antidepressivi, rispetto a quello di benzodiazepine, è stato associato ad iperglicemia [ROR 1,52 (95% CI: 1,20-1,93)] e ipoglicemia [ROR 1,84 (95% CI: 1,40-2,42)]. L'associazione con iperglicemia è stata più pronunciata per gli antidepressivi con affinità per il recettore 5-HT_{2c}, per il recettore H₁ dell'istamina e per il trasportatore della noradrenalina (NA). L'associazione con l'ipoglicemia è stata evidenziata soprattutto per gli antidepressivi con affinità per il trasportatore della serotonina.

Gli autori riconoscono diversi limiti dello studio, tra cui la mancata conoscenza delle patologie sottostanti, come il diabete, e la natura volontaria della segnalazione spontanea, per cui alcune reazioni sono state segnalate più di altre (ad esempio reazioni gravi o non incluse nella scheda tecnica).

In conclusione, i risultati di questo studio supportano gli esiti di singoli case-report secondo i quali l'uso di antidepressivi è associato a disturbi dell'omeostasi del glucosio. L'associazione tra l'uso dell'antidepressivo e l'iperglicemia è stata più pronunciata per antidepressivi con alta affinità per il trasportatore della NA, per il recettore 5-HT_{2c} e per il recettore H₁.

L'associazione è stata meno forte, tuttavia, se paragonata alle segnalazioni di iperglicemia associate agli antipsicotici. L'associazione tra l'uso dell'antidepressivo e l'ipoglicemia, d'altro canto, è risultata maggiormente evidente per gli antidepressivi con un'alta affinità per il trasportatore della serotonina.

Per i pazienti diabetici è importante sapere che l'uso di antidepressivi può interferire con l'attento auto-monitoraggio della glicemia e può precipitare o aggravare gli episodi di iper- o ipoglicemia.

Sarebbe necessario uno studio di follow-up per confermare le associazioni qui rilevate e di quantificare il rischio di alterazioni dell'omeostasi del glucosio correlato all'utilizzo dei farmaci antidepressivi.

Riferimento bibliografico

Derijks HJ et al. Egberts. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 531–8.

Associazione tra uso di antidepressivi e ipoglicemia in pazienti diabetici: uno studio caso-controllo di tipo *nested*

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La depressione maggiore è una condizione patologica che spesso affligge gli individui con diabete mellito, nei quali il rischio di depressione è 2 volte più elevato rispetto alla popolazione generale. Gli antidepressivi possono interferire con il metabolismo del glucosio nei pazienti con diabete mellito, aumentando il rischio sia di iperglicemia che di ipoglicemia. Il trattamento con insulina e antidiabetici orali, inoltre, aumenta significativamente il rischio di ipoglicemia, determinando un difficile controllo glicemico nel paziente diabetico.

La correlazione tra ipoglicemia e uso di antidepressivi è stata finora analizzata in studi condotti su modelli animali, case-report o in trial clinici di breve durata, di piccole dimensioni e su pazienti selezionati, ma nessuno di questi ha stabilito se e con quale meccanismo gli antidepressivi possano indurre ipoglicemia.

Questo studio si è proposto di valutare il rischio di ipoglicemia che richiede ospedalizzazione associata all'uso di antidepressivi in un'ampia popolazione di pazienti diabetici.

È stato utilizzato un database che fornisce informazioni demografiche, sui ricoveri ospedalieri e sui dati di prescrizione di circa un milione di olandesi (PHARMO-RLS). La coorte di base comprendeva tutti i pazienti trattati con insulina o antidiabetici orali per almeno un anno, nel periodo gennaio 1991-dicembre 2002. I casi erano i soggetti ospedalizzati in seguito a diagnosi primaria o secondaria di ipoglicemia. Tutti i casi dovevano avere ≥ 18 anni alla data indice e almeno un anno di storia prescrittiva, essere utilizzatori correnti di insulina o antidiabetici orali prima della data indice. Gli stessi criteri di inclusione sono stati seguiti per i controlli, soggetti non ospedalizzati per ipo o iperglicemia.

L'obiettivo principale dello studio è stata la valutazione dell'esposizione agli antidepressivi. La durata teorica dell'utilizzo del farmaco è stata calcolata dal rapporto tra il numero di unità dispensate e la dose giornaliera prescritta (con un surplus del 10% per compensare un uso irregolare del farmaco). I pazienti sono stati classificati in 4 categorie:

1. utilizzatori correnti, se la data indice ricadeva tra la data di dispensazione e la data teorica di fine prescrizione dell'antidepressivo;
2. utilizzatori recenti, se la fine della terapia era compresa tra 1 e 90 giorni prima della data indice;
3. utilizzatori storici, se la fine della terapia risaliva a più di 90 giorni prima della data indice;
4. non-utilizzatori, tutti i pazienti non rispondenti ai precedenti requisiti.

L'esposizione agli antidepressivi è stata ulteriormente valutata classificando i farmaci in base alle loro affinità farmacologiche così da verificare se le specifiche proprietà farmacologiche potessero spiegare una potenziale influenza sull'omeostasi del glucosio.

I farmaci sono stati raggruppati in 4 classi principali:

1. antidepressivi con affinità specifica per il trasportatore della serotonina (SSRI: setralina, fluvoxamina, escitalopram, paroxetina, venlafaxina, fluoxetina, citalopram, duloxetina e clomipramina);
2. antidepressivi con alta affinità per tutti i recettori studiati (amitriptilina, doxepina, imipramina);
3. antidepressivi con alta affinità specifica per il trasportatore della noradrenalina, per i recettori H_1 e $5-HT_{2c}$ (maprotilina, nortriplina, mianserina e mirtazapina);
4. farmaci con nessuna particolare similarità (trazodone, nefazodone, reboxetina e bupropione).

L'associazione tra uso di antidepressivi e ipoglicemia è stata espressa come Odd Ratio (OR) includendo le variabili genere ed età, se queste determinavano un cambiamento dei valori di almeno il 10%.

Da una coorte di 40600 pazienti sono stati identificati 549 casi e selezionati 1897 controlli.

L'uso corrente (OR corretto 1.36), recente (OR: corretto 1.08) e pregresso (OR corretto 1.13) non sono risultati associati ad un aumentato rischio di ricovero ospedaliero per ipoglicemia. Gli utilizzatori correnti che assumevano un qualsiasi antidepressivo per almeno 3 anni avevano una probabilità significativamente più alta (OR corretto 2.75) di ricoverarsi in ospedale per ipoglicemia. Non è stata identificata un'associazione significativa tra uso corrente di antidepressivi compresi in una delle 4 classi farmacologiche e ipoglicemia. Una tendenza all'aumento del rischio di ipoglicemia è stata riscontrata per gli antidepressivi raggruppati nelle classi 1 e 2.

Questo studio pone l'accento su come sia importante per i pazienti diabetici, in trattamento con antidepressivi da più di 3 anni, porre particolare attenzione ai sintomi di ipoglicemia e procedere ad un puntuale autocontrollo della glicemia.

Riferimento bibliografico

Derijks HJ et al. The association between antidepressant use and hypoglycaemia in diabetic patients: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2008; DOI: 10.1002/pds.1562.

Il decorso prospettico del disturbo bipolare a cicli rapidi: risultati dallo STEP-BD

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Secondo la definizione classica di Dunner e Fieve (*Arch Gen Psychiatry* 1974; 30:229-33), si può parlare di "disturbo bipolare a cicli rapidi" nei casi in cui sia presente una non-responsività alla monoterapia con sali di litio e si siano manifestati quattro o più episodi di mania o depressione maggiore nell'ultimo anno.

Caratteristica principale di questa patologia psichiatrica è l'associazione col sesso femminile e col disturbo bipolare di tipo II.

Nonostante la definizione di questo disturbo sia stata conosciuta più di 30 anni fa, rimangono ancora delle questioni irrisolte, soprattutto per quanto riguarda l'inquadramento e il trattamento di quei pazienti, molto comuni nella pratica clinica, che in un anno manifestano meno di quattro episodi di alterazione del tono dell'umore. Rimangono, infatti, dei dubbi su quali siano i possibili fattori di rischio per l'insorgenza dei cicli rapidi, se essi siano o meno un fenomeno transitorio nel corso del disturbo bipolare, se i soggetti con meno di quattro episodi all'anno rappresentino un distinto sottogruppo e se la terapia antidepressiva sia efficace in questi casi.

Obiettivo dello studio preso in esame è evidenziare le caratteristiche cliniche che distinguono i pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I o II e che hanno sviluppato un disturbo bipolare a cicli rapidi, rispetto a coloro che non l'hanno presentato, nel corso di un'analisi prospettica della durata di un anno, nella quale si è esaminato il decorso della malattia.

I partecipanti sono stati i primi 2000 entrati a far parte del *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) e le ipotesi formulate dagli autori all'inizio dello studio comprendevano: la possibilità che la gravità maggiore della patologia e l'esordio più precoce potessero essere fattori di rischio per lo sviluppo del disturbo a cicli rapidi; la supposizione che soggetti con 2 o 3 episodi di alterazione dell'umore in un anno potessero essere clinicamente e fenomenologicamente ritenuti simili ai pazienti a cicli rapidi propriamente detti; la possibile influenza dei farmaci antidepressivi nei confronti del decorso della malattia.

I partecipanti dello STEP-BD dovevano presentare i criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta versione (DSM-IV) per il disturbo bipolare di tipo I o II ed avere almeno 15 anni di età. Il loro disturbo psichiatrico è stato inizialmente valutato con l'Affective Disorder Evaluation (ADE), nel quale sono stati indagati l'età dei soggetti, l'età al momento dell'esordio del disturbo, il numero dei precedenti episodi, i periodi di guarigione, le terapie mediche in atto e l'attuale stato dell'umore; il Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) è stato impiegato per confermare la diagnosi di disturbo bipolare.

Durante il follow-up si sono impiegati il Clinical Monitoring Form, che comprende la valutazione dei sintomi, della terapia medica in atto, della compliance, degli effetti avversi, dei dati di laboratorio, unitamente a diversi punteggi (stato clinico, Clinical Global Impression severity rating e Global Assessment of Functioning Scale [GAF]). Inoltre i soggetti sono stati valutati con le scale Young Mania e Montgomery-Asberg Depression per quantificare la gravità della malattia. Dall'Affective Disorder Evaluation si è ricavato il numero dei pazienti che in passato avevano avuto disturbi bipolari a cicli rapidi, definiti come quattro o più episodi negli ultimi 12 mesi, con una durata degli episodi depressivi di almeno 2 settimane, degli episodi maniacali di almeno 1 settimana o degli episodi ipomaniacali di almeno 4 giorni. Il gruppo con o senza cicli rapidi è stato a sua volta suddiviso in base alla presenza di disturbo bipolare di tipo I o II.

I soggetti sono stati così suddivisi in quattro gruppi in base al numero degli episodi precedenti (nessun episodio, un episodio, due o tre episodi, disturbo a cicli rapidi) e i dati sono stati elaborati in un'analisi statistica complessa con l'obiettivo di stabilire quali variabili potessero essere dei predittori significativi del drop out e della ricorrenza di altri episodi durante l'anno di follow-up.

Dei 2000 partecipanti iniziali, 1742 presentavano i criteri di inclusione allo studio, di cui il 75% presentava un disturbo bipolare di tipo I e il 25% di tipo II. Una percentuale pari al 32% (n=551), non ha portato a termine l'anno di follow-up e sono stati definiti col termine "dropped". Durante il follow-up, dei rimanenti 1191 soggetti, solo il 5% (n=58) ha presentato 4 o più episodi di alterazione dell'umore, rientrando quindi nella definizione di disturbo bipolare a cicli rapidi del DSM-IV; degli iniziali 1742 pazienti, il 32% (n=562) ha avuto episodi a cicli rapidi nei 12 mesi precedenti lo studio, con una prevalenza maggiore fra coloro affetti da disturbo bipolare di tipo II. L'età media dei partecipanti era 40,4 anni, per lo più di etnia caucasica, di sesso femminile, con un titolo di studio universitario.

I risultati a cui gli autori sono giunti sono i seguenti:

▪ **ANALISI DEI DROP OUT:**

l'età e il GAF score all'inizio dello studio e i precedenti episodi a cicli rapidi sono predittori indipendenti del drop out; al contrario dell'età a cui è iniziata la malattia, degli score delle scale MADRS e Young Mania, del sesso e del sottotipo bipolare. In altre parole, soggetti che in passato avevano avuto episodi a cicli rapidi andranno maggiormente e più precocemente incontro al drop out dallo studio.

▪ **ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DI EPISODI A CICLI RAPIDI:**

- L'inizio della malattia ad un'età giovane è un fattore predittivo di episodi ricorrenti; al contrario non emergono significativi in tal senso il sottotipo bipolare e il sesso femminile.
- Soggetti che in passato avevano già avuto episodi a cicli rapidi (n=356) hanno manifestato almeno un episodio durante il follow-up; di essi solo 67 (19%) hanno mantenuto una stabilità umorale, rispetto ai 342 (41%) di coloro che non avevano riferito precedenti episodi.
- Elevati punteggi delle scale MADRS e Young Mania sono predittivi dell'insorgenza di episodi ricorrenti durante il follow-up, così come un basso punteggio della scala GAF.
- L'associazione tra la severità del quadro clinico al basale, definito dalle scale MADRS, Young Mania e GAF, e il numero degli episodi osservati durante il follow-up è lineare.
- Il numero delle visite dallo psichiatra varia notevolmente nei diversi gruppi: pazienti con un tono dell'umore stabile necessitavano di meno visite specialistiche (media 7) rispetto ai bipolari a cicli rapidi (media 16.3); nella definizione del numero delle visite ha giocato un ruolo anche un punteggio iniziale elevato della MADRS.

▪ **EFFETTO DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI:**

l'impiego degli antidepressivi è stato comune nel primo anno di trattamento; durante il follow-up il 60% (n=720) dei partecipanti ha assunto questi farmaci; di essi il 45% in associazione a stabilizzatori dell'umore (sali di litio, divalproato, lamotrigina o carbamazepina), il 6% in associazione ad antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina, o clozapina), il 43% in associazione sia a stabilizzatori dell'umore che ad antipsicotici atipici. Una percentuale pari al 6% ha assunto solo l'antidepressivo. L'impiego degli antidepressivi è stato associato ad una frequenza maggiore (pari a 3,8 volte) di episodi a cicli rapidi durante l'anno di follow-up.

Lo studio, osservando per un anno un gruppo numeroso di pazienti bipolari, ha quindi messo in evidenza che nonostante il 61% di essi presentasse da uno a tre episodi di alterazione dell'umore, la prevalenza del disturbo a cicli rapidi propriamente detto, definito come l'insorgenza di 4 o più episodi all'anno, è stata minore (5%) rispetto a quella rilevata nei 12 mesi precedenti (32%). In questo senso giocano un ruolo diverse variabili, ma fondamentale è la conclusione che precedenti disturbi a cicli rapidi e la gravità della malattia all'inizio dello studio possono essere considerati i fattori predittivi dell'insorgenza di ricorrenti disturbi a cicli rapidi.

Per quanto riguarda la delicata questione del beneficio o meno della terapia antidepressiva in quest'ambito, i risultati esaminati hanno rilevato che in un anno il rischio di insorgenza del disturbo a cicli rapidi è aumentato linearmente con l'impiego degli antidepressivi e che i soggetti in terapia antidepressiva hanno sviluppato cicli rapidi con un'incidenza 3 volte superiore rispetto a chi non era

in terapia. Gli stessi autori denunciano che questa conclusione deve essere considerata con cautela, tenendo presente che si tratta di uno studio non a lungo termine e nel quale i partecipanti non sono stati randomizzati al trattamento.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea che nello studio viene evidenziato un effetto “destabilizzante” dell'umore dei farmaci antidepressivi, ma essendo questo un fenomeno a lungo termine, e soprattutto da non confondere con uno switch acuto verso la fase maniacale, proprio del disturbo bipolare, sarebbe necessario un trial sull'efficacia dei farmaci stabilizzatori dell'umore nel disturbo a cicli rapidi in assenza di antidepressivi.

I risultati di questo studio dimostrano che in soggetti con disturbo bipolare a cicli rapidi, precedenti disturbi a cicli rapidi e la gravità della malattia possono essere considerati i fattori predittivi di ricorrenza, che è associata anche all'impiego di farmaci antidepressivi. Sono necessari altri trial per meglio definire il ruolo degli antidepressivi in questo disturbo, ma sarebbe buona norma utilizzarli con cautela in questo tipo di pazienti.

Conflitto di interesse: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Schneck CD et al. The Prospective Course of Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Findings From the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 370-7.
Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers? *Am J Psychiatry* 2008;165: 300-2.

Effetto acuto della dose di mantenimento con metadone sulla risposta a stimoli correlati all'eroina correlati valutata mediante risonanza magnetica

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

Il mantenimento con metadone è la terapia standard per il trattamento farmacologico della dipendenza da eroina. Nonostante il metadone riduca efficacemente i sintomi da astinenza, la ricaduta nell'uso di oppioidi illeciti resta un problema rilevante. Stimoli di diversa natura (eventi, immagini, ambienti) correlati all'eroina hanno un ruolo chiave nelle ricadute. A questo proposito, l'esperienza clinica dimostra che il metadone riduce il comportamento di ricerca compulsiva, tuttavia questa capacità è ridotta verso il termine dell'intervallo di 24 ore normalmente utilizzato in terapia (singola somministrazione giornaliera, al mattino).

In questo lavoro, soggetti in trattamento con metadone sono stati sottoposti a risonanza magnetica funzionale (fMRI), durante un test visivo con stimoli correlati all'eroina, al fine di testare due ipotesi: (i) se i soggetti sottoposti a questo test mostravano attivazione di aree cerebrali quali la corteccia orbitofrontale, la corteccia anteroventrale del cingolo, l'insula, l'amigdala ed il complesso ippocampale (aree cerebrali note per il loro coinvolgimento nella memoria, nelle motivazioni e che rispondono a stimoli correlati a sostanze d'abuso) e (ii) se l'attivazione di queste aree cerebrali potesse essere acutamente ridotta dopo il dosaggio giornaliero di metadone.

Lo studio è stato svolto su un numero ristretto di soggetti: 25 pazienti (13 uomini, 12 donne, età 36 ± 11 anni), in trattamento con 115 ± 61 mg/die di metadone, inseriti nel programma di mantenimento da 54 ± 33 mesi (un paziente aveva utilizzato l'ultima volta eroina 4 giorni prima). Tutti i pazienti erano fumatori con un'anamnesi positiva per uso di diverse sostanze d'abuso, senza diagnosi di spettro schizofrenico o di disordine bipolare. Il disegno dello studio prevedeva la somministrazione ai pazienti delle sessioni di immagini che costituivano il test 90 minuti prima (sessione predose) o 90 minuti dopo (sessione postdose) dell'assunzione giornaliera di metadone.

Ciascuna sessione di stimoli era costituita da due tipi di stimoli diversi: eroina-correlati o neutri. Gli stimoli correlati all'eroina erano rappresentati da immagini di preparazione e di iniezione di eroina e di strumenti utilizzati mentre gli stimoli neutri erano immagini di oggetti comuni. La misura del desiderio soggettivo di eroina era condotta mediante una scala da 0 a 9 ed eseguita prima e dopo la sessione di stimoli.

La concentrazione ematica di metadone era 388 ± 279 ng/ml nella sessione predose e 545 ± 361 ng/ml in quella postdose. La scala della misura del desiderio di eroina dava risultati non significativamente diversi dal basale sia prima che dopo la dose di metadone (predose: 0.6 ± 1.3 , postdose: 0.1 ± 0.4); in entrambi i casi si è osservato un aumento significativo di questi valori dopo il test visivo con immagini neutre ed eroina-correlate valori di 2.4 ± 2.9 nella sessione predose ($p < 0.002$) e di 1.2 ± 2.0 nella sessione postdose ($p < 0.035$). È da sottolineare che i valori nella sessione predose erano maggiori in modo statisticamente significativo ($p < 0.028$) rispetto ai valori evidenziati nella sessione postdose.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti con la fMRI, gli autori hanno dimostrato che nella sessione predose, gli stimoli eroina-correlati hanno indotto un'attivazione cerebrale maggiore rispetto agli stimoli neutri nella corteccia orbitofrontale destra e sinistra, nella corteccia anteriore del cingolo, nel complesso ippocampale, nell'insula e nell'amigdala destra. Nella sessione postdose, rispetto agli stimoli neutri, gli stimoli eroina-correlati hanno indotto l'attivazione delle stesse aree cerebrali attivate nella sessione predose, tranne della corteccia anteriore del cingolo e dell'amigdala. Il confronto diretto dell'entità dell'attivazione delle aree sopra descritte ha inoltre dimostrato che l'attivazione era significativamente maggiore durante la registrazione effettuata nella sessione predose rispetto alla sessione postdose.

La prima conclusione tratta dagli autori è che, nonostante il mantenimento con metadone, i soggetti che facevano uso di eroina continuavano a presentare attivazione della corteccia mediale prefrontale e del sistema limbico in seguito a stimoli correlati all'eroina.

La ridotta attivazione del complesso ippocampale, dell'amigdala e dell'insula nella sessione postdose rispetto a quella predose potrebbe essere il risultato combinato della riduzione dell'aspettativa del farmaco e dell'aumento della concentrazione plasmatica di metadone. Gli autori suggeriscono che uno studio con placebo potrebbe aiutare a separare l'incidenza di questi fattori.

Infine, gli autori auspicano nuove ricerche atte a sviluppare l'ipotesi che la riduzione dell'attivazione delle aree prefrontali dopo la somministrazione di metadone quale indice di ridotto rischio di ricaduta nell'uso di eroina. Sarà inoltre interessante stabilire se l'applicazione della fMRI potrà essere utilizzata per l'ottimizzazione del trattamento con metadone o del trattamento con altri oppioidi a più lunga durata d'azione come la buprenorfina.

Questo lavoro è accompagnato da un editoriale nel quale più che l'aspetto scientifico si commenta quello socio-politico del trattamento con metadone e dei possibili risvolti che la ricerca potrebbe avere. In particolare, si riprende il concetto che la terapia di mantenimento con metadone o con buprenorfina viene applicata a un discreto numero di soggetti che comunque tornano all'uso illecito di oppioidi. A questo fenomeno, per un ristretto numero di pazienti, può essere data una spiegazione di tipo farmacocinetico cioè la presenza di un polimorfismo dei CYP che metabolizzano il metadone, con una riduzione della sua emivita, la politerapia con altri farmaci che determinano induzione degli enzimi epatici o la gravidanza. Questi pazienti richiederebbero quindi la somministrazione di metadone in dosi refratte, due volte al giorno, mentre di solito si procede all'aumento del dosaggio della singola somministrazione.

L'editoriale sottolinea ancora come l'attivazione dell'amigdala e del complesso ippocampale prima della somministrazione di metadone dimostri che l'attivazione della memoria legata agli stimoli eroina-dipendenti è maggiore quando la concentrazione plasmatica di metadone è bassa. Il lavoro

presenta tuttavia dei limiti: non è noto infatti se i pazienti in studio presentassero alterazioni del metabolismo del metadone, inoltre mancano i controlli con placebo, infine almeno un paziente ha utilizzato eroina poco prima di essere inserito nello studio. Ciò che emerge è comunque l'utilità di mantenere la concentrazione plasmatica di metadone a livelli abbastanza stabili, senza grosse fluttuazioni, per ridurre le possibilità di ricaduta dei pazienti. Una possibilità sarebbe quindi somministrare metadone due volte al giorno, che porterebbe tuttavia a degli impegnativi problemi di gestione di questi pazienti, dato che il farmaco viene fornito in singola dose al paziente che spesso non è ricoverato, ma va in clinica ogni mattina; ci sarebbero quindi sia problemi organizzativi che di compliance, che comporterebbero un aumento di ricadute e quindi un aumento dei costi.

La buprenorfina (a più lunga emivita) potrebbe essere un valido sostituto del metadone, anche se è stato già osservato che in alcuni casi anche per la buprenorfina è necessaria una somministrazione due volte/die.

I pazienti in mantenimento con metadone presentano un' aumentata risposta a stimoli visivi eroina-correlati in diverse aree del sistema limbico. Questa aumentata responsività è presente prima della somministrazione giornaliera di metadone e drasticamente ridotta nell'ora successiva. Tali osservazioni indicano che, anche se in trattamento con metadone, i pazienti presentano comunque una vulnerabilità agli stimoli legati all'eroina e questa vulnerabilità è maggiore nella fase precedente la somministrazione giornaliera di metadone, quando la concentrazione plasmatica del farmaco scende al di sotto della concentrazione terapeutica.

Riferimento bibliografico

Langleben DD et al. Acute effect of methadone maintenance dose of brain fMRI response to heroin-related. Am J Psychiatry 2008; 165: 390-4.

Anafilassi indotta da cetuximab e IgE specifiche per galattosio- α -1,3-galattosio

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Il cetuximab, anticorpo monoclonale chimerico IgG1 contro il recettore per il fattore di crescita epidemico (EGFR), è approvato per il carcinoma metastatico del colon retto e per il carcinoma a cellule squamose di testa e collo.

In accordo alla scheda tecnica del farmaco, reazioni gravi di ipersensibilità al cetuximab possono verificarsi nel 3% dei pazienti. Una più alta percentuale di casi è stata osservata in alcune aree degli Stati Uniti (22% nel Tennessee e North Carolina), contro una minor incidenza (<1%) in diversi centri del Nord-Est. Queste reazioni si manifestano entro pochi minuti dopo la prima esposizione al cetuximab e sono compatibili con una reazione di tipo anafilattico IgE-mediata.

Gli autori si propongono di dimostrare che tali reazioni sono mediate da IgE preesistenti che interagiscono con il cetuximab.

Sono stati analizzati campioni di siero prelevati da 4 gruppi di pazienti:

- gruppo 1: 76 soggetti a cui era stato somministrato cetuximab, in diversi centri, prevalentemente in Tennessee, Arkansas e North Carolina;
- gruppo 2: 72 volontari sani, con caratteristiche di età, sesso, razza o etnia, abitudine al fumo simili al gruppo 1;
- gruppo 3: 49 pazienti provenienti dal nord della California con cancro testa-collo, 3 dei quali avevano ricevuto cetuximab;
- gruppo 4: 341 donne controllo, madri di pazienti pediatrici inclusi in uno studio a Boston.

I gruppi 3 e 4 sono rappresentativi di aree con bassa incidenza (<1%) di reazioni di ipersensibilità durante il trattamento con cetuximab. I dati sono stati retrospettivamente analizzati in cieco al Vanderbilt University Medical Center (VUMC) di Nashville.

La diagnosi e il grado di severità della reazione di ipersensibilità sono basate sui sintomi elencati nel National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.

Dei 76 pazienti trattati con cetuximab, 25 hanno avuto reazioni di ipersensibilità, di cui 13 moderate di grado 1 o 2 (grado 1: rossore transitorio o rash con temperatura corporea <38°C; grado 2: rash o rossore, orticaria, dispnea, con o senza febbre >38°C) e 12 reazioni gravi di grado 3 o 4 (grado 3: rash, ipotensione, dispnea; grado 4: anafilassi).

Tra questi, in 17 campioni ematici, prelevati prima del trattamento con cetuximab, sono state trovate IgE anti-cetuximab, mentre queste immunoglobuline erano presenti solo in un campione proveniente da un paziente che non ha manifestato reazioni di ipersensibilità (p<0,001).

Inoltre, i pazienti con IgE contro il farmaco hanno sviluppato reazioni di ipersensibilità di gravità maggiore (p=0,03); nei pazienti in cui non sono stati trovati tali anticorpi, sette hanno avuto reazioni di grado 1 o 2 e solo 1 di grado 3. In 5 pazienti su 8 il farmaco è stato nuovamente somministrato e solo 1 ha sviluppato una nuova reazione di ipersensibilità. Tra i pazienti in cui sono stati determinati IgE anti-cetuximab, 17 hanno dovuto sospendere la terapia.

IgE anti-cetuximab sono state misurate anche in 15 dei 72 campioni (20,8%) prelevati dai controlli provenienti dal Tennessee, in 3 dei 49 provenienti dal Nord della California (6,1%) e in 2 dei 341 da Boston (0,6%). La bassa percentuale di pazienti in cui sono stati trovati questi anticorpi nei gruppi 3 e 4 rispecchia la bassa incidenza di reazioni di ipersensibilità in quelle regioni.

Lo studio ha inoltre dimostrato come le IgE anti-cetuximab siano specifiche per l'oligosaccaride, galattosio- α -1,3-galattosio, presente nella catena pesante della porzione Fab del cetuximab.

Gli autori sottolineano che nell'uomo è frequente rilevare anticorpi IgG contro galattosio- α -1,3-galattosio, ma non è noto per quale motivo gli abitanti di una particolare area degli USA abbiano anticorpi IgE contro galattosio- α -1,3-galattosio. Inoltre, questa condizione non sembra essere espressione di un aumento non specifico delle IgE, perché nei campioni esaminati è stata trovata un'associazione debole o nulla con anticorpi IgE contro allergeni diversi da quelli provenienti dai mammiferi.

In conclusione, lo studio ha identificato un meccanismo delle reazioni di ipersensibilità al cetuximab, basato su IgE pre-esistenti, rivolte contro un oligosaccaride presente nel cetuximab.

Conflitto di interesse dichiarato: lo studio è stato supportato dalla Bristol-Myers Squibb e dalla ImClone Systems.

Riferimento bibliografico

Chung C.H. Et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. N Engl J Med 2008; 358: 1109-17.

Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): effetti di alteplase somministrato oltre 3 h dopo lo stroke, studio randomizzato contro placebo

A cura del Dott. Gianluca Miglio

EPITHET è uno studio prospettico di fase II, randomizzato, in doppio-cieco, contro placebo, su pazienti con stroke ischemico acuto sottoposti a diagnosi mediante *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) ecoplanare seriale e trattati con alteplase o placebo 3-6 h dopo l'inizio dello *stroke*; lo studio si è svolto tra il 2001 e il 2007, ed ha coinvolto 15 centri in Australia, Nuova Zelanda, Belgio e Regno Unito.

La terapia trombolitica dello stroke ischemico ha lo scopo di favorire la ricanalizzazione arteriosa ed il recupero della *penumbra* ischemica (la regione cerebrale criticamente ipoperfusa ma ancora vitale intorno al *core* infartuale irreversibilmente danneggiato). In almeno l'80% dei pazienti la *penumbra* è presente entro le 3 h dallo stroke, ma questa percentuale diminuisce nel tempo.

L'uso di alteplase, attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante, è raccomandato entro le 3 h successive all'inizio dello stroke. Le metanalisi suggeriscono che il miglioramento negli esiti clinici si estende oltre le 3 h, ma diminuisce rapidamente nel tempo.

La *penumbra* può essere valutata tramite MRI ecoplanare, *Diffusion-Weighted Imaging* (DWI) e *Perfusion-Weighted Imaging* (PWI); il *mismatch* tra una lesione più ampia alla PWI ed una più piccola al DWI è ritenuto segno della *penumbra*.

EPITHEM è uno studio prospettico di fase II, randomizzato, in doppio-cieco, contro placebo, su pazienti con stroke ischemico acuto sottoposti a diagnosi mediante *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) ecoplanare seriale e trattati con alteplase ev o placebo 3-6 h dopo l'inizio dello stroke; lo studio si è svolto tra il 2001 e il 2007, ed ha coinvolto 15 centri in Australia, Nuova Zelanda, Belgio e Regno Unito.

Lo scopo dello studio di Davis et al, è stato valutare l'effetto di alteplase sull'accrescimento della lesione infartuale, sulla ri-perfusione e sugli esiti clinici, in pazienti che hanno un *mismatch* (PWI:DWI >1,2 e PWI-DWI ≥10 ml) indicativo della presenza di *penumbra*.

I pazienti sono stati sottoposti a MRI prima del trattamento ed al giorno 3-5. La *Magnetic resonance angiography* (MRA) è stata eseguita al giorno 3-5. Al giorno 90 sono state registrate immagini, T2-*weighted*, per misurare il volume finale dell'infarto. Per i pazienti che morivano o non potevano essere studiati al giorno 90, il dato di *imaging* al giorno 3-5 veniva estrapolato come misura di esito. La presenza e il grado di ostruzione arteriosa sono state valutate nelle principali arterie cerebrali mediante MRA e una scala derivata dal *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) (Hacke et al. *Stroke* 2005; 36: 66-73).

Il danno neurologico è stato misurato prima della terapia, al giorno 3-5 ed al giorno 90, utilizzando il *National Institute of Health Stroke Score* (NIHSS). Gli esiti funzionali sono stati valutati il giorno 90 con la scala *modified Rankin Score* (mRS). Gli eventi avversi gravi, in particolare l'emorragia intracerebrale (ICH), sono stati registrati ed una CT urgente è stata eseguita in presenza di un significativo deterioramento neurologico indicativo di una possibile trasformazione emorragica.

End point primario è stato l'attenuazione nell'accrescimento dell'infarto nei pazienti con *mismatch*, sia nel gruppo alteplase che in quello placebo. End point secondari sono stati: nei pazienti con *mismatch*, le differenze tra il gruppo alteplase e quello placebo nella ri-perfusione, nel raggiungimento di un buon esito clinico e di un buon esito funzionale; nel gruppo alteplase, la differenza tra i volumi DWI basali della lesione tra i pazienti con e senza ICH sintomatico; nei pazienti senza *mismatch*, la differenza nell'accrescimento dell'infarto tra il gruppo alteplase e quello placebo; nel gruppo alteplase, la differenza tra i pazienti con o senza *mismatch* nel buon esito neurologico e funzionale; nel gruppo alteplase, la differenza nell'accrescimento dell'infarto e nel esito clinico tra i pazienti con o senza DWI ≥100 ml o PWI ≥100 ml, oppure entrambi, con $T_{max} \text{ delay} \geq 8s$ (condizione definita dagli autori *malignant profile*).

Dei 3908 pazienti valutati tra aprile 2001 e gennaio 2007, sono stati inclusi nello studio 101 pazienti (52 con alteplase, 49 con placebo), età 71.6 anni (SD 13) e un punteggio NIHSS di 13.85. I pazienti con *mismatch* sono stati l'86% (42 con alteplase, 44 con placebo). Degli 87 pazienti con immagini di MRA idonee all'arruolamento (77 vs 10, con o senza *mismatch* rispettivamente), 54 (62%) avevano ostruzione arteriosa di vario grado (TIMI=0-2).

Nei pazienti con *mismatch*, l'alteplase ha ridotto l'accrescimento dell'infarto ma in misura non significativamente superiore al placebo: la media geometrica di accrescimento dell'infarto è stata 1.24 nel gruppo alteplase e 1.78 in quello placebo (rapporto 0.69, 95% CI 0.38-1.28; p=0,239).

Escludendo dall'analisi i pazienti con lesioni piccole ($DWI \leq 5$ ml), l'alteplase ha significativamente ridotto l'accrescimento dell'infarto: la media geometrica di crescita dell'infarto è stata 1.11 per l'alteplase e 1.99 per placebo ($p=0.028$). La percentuale di pazienti che hanno mostrato una crescita di qualsiasi entità è risultata significativamente inferiore nel gruppo alteplase (54%) rispetto al gruppo placebo (77%; $p=0.032$). La crescita dell'infarto è risultata significativamente maggiore nei pazienti che non hanno avuto un buon esito neurologico e funzionale ($p<0.0001$).

Nei pazienti con *mismatch*, la riperfusione è stata più frequente nel gruppo alteplase (56%) che nel gruppo placebo (26%) ed è risultata associata ad una minore crescita dell'infarto ($p=0.001$), ad un miglior esito neurologico ($p<0.0001$) e funzionale ($p=0.01$).

L'incidenza di un buon esito neurologico e funzionale non è stata differente tra i due trattamenti considerando tutti i pazienti. Per i pazienti con *mismatch*, l'esito funzionale è risultato eccellente (mRS 0-1) nel 15% in più dei pazienti nel gruppo alteplase rispetto al gruppo placebo, ma questa differenza non ha raggiunto la significatività.

La mortalità non è risultata significativamente differente tra il gruppo alteplase e quello placebo, sia quando sono stati considerati tutti i pazienti (25% vs 14%; $p=0.161$) sia solo i soggetti con *mismatch* (26% vs 12%; $p=0.102$).

L'incidenza di ICH sintomatico è stata del 7.7% (4/52; 3 dei quali con *mismatch*) nel gruppo alteplase e 0% nel gruppo placebo; i volumi DWI basali non sono stati differenti tra i pazienti con o senza ICH sintomatico.

Nel gruppo alteplase, i pazienti con *malignant profile* hanno avuto una minore riperfusione, maggiore accrescimento dell'infarto e un esito meno favorevole rispetto a quelli senza di questo profilo.

I risultati di questo studio indicano che in alcuni pazienti la finestra temporale per il trattamento trombolitico dello stroke ischemico acuto potrebbe essere estesa oltre le 3 h dall'inizio dello stroke. Studi di fase III, che analizzino end point primari clinici, sono necessari per implementare questa osservazione. In aggiunta, i risultati supportano l'uso della riperfusione come un valido surrogato dell'esito clinico; evidenziano il fatto che le misure di accrescimento dell'infarto sono di non facile realizzazione soprattutto nei pazienti con piccole lesioni; i pazienti con lesioni basali molto estese hanno un esito clinico modesto indipendentemente dalla terapia.

Gli autori sottolineano la buona qualità generale dello studio ma ne evidenziano un limite nella bassa potenza rispetto all'end point primario.

L'articolo è accompagnato da un commento di Peter D. Schellinger che evidenzia alcuni limiti e punti di forza dello studio. In particolare, Schellinger sottolinea che gli autori:

- a) hanno selezionato i pazienti utilizzando i dati della CT dopo le 3 h dall'inizio dello stroke, hanno randomizzato i pazienti ad alteplase o placebo e, pur eseguendo esami MRI, non hanno usato i dati di imaging per selezionare i pazienti;
- b) hanno misurato la riperfusione nei giorni 3-5, un tempo sub-ottimale per questo end point poiché molti pazienti hanno una ricanalizzazione spontanea già in questo periodo di tempo, il che non ha permesso di valutare l'effetto trombolitico del farmaco (ad es. un miglioramento precoce della riperfusione);
- c) sebbene la riduzione dell'accrescimento infartuale non sia significativamente diversa tra il gruppo alteplase e quello placebo, varie analisi secondarie mostrano differenze al limite della significatività o valori positivi;
- d) queste misure non si traducono in un miglior esito clinico nel gruppo alteplase rispetto a placebo;

- e) una riperfusione tardiva è stata osservata nel 56% dei pazienti nel gruppo alteplase rispetto al 26% del placebo e questa è stata associata ad una ridotta crescita dell'infarto ed a un miglior esito neurologico e funzionale;
- f) Infine, come sottolineato anche dagli autori dello studio, per determinare il ruolo del mismatch sono necessari un maggior numero di dati e una standardizzazione nella definizione di questo parametro.

Riferimenti bibliografici

Davis et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial, Lancet Neurol 2008; 7: 299-309.
Schellinger PD. EPITHET: failed chance or new hope? Lancet Neurol 2008; 7: 286-7.

**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 Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott. ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott. ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) 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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (sif@unito.it), 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@sagr.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.