IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

La supplementazione di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale: un aggiornamento delle evidenze per il U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/130733 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)

19 July 2024

SIF WEB FARMACOLOGIA

SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 36 del 15.05.2009

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

- **Epoetine e mortalità nei pazienti oncologici: una metanalisi di trial randomizzati**
- **Valsartan per la prevenzione della fibrillazione atriale ricorrente: lo studio GISSI-AF**
- **Aspirina+clopidogrel e rischio di infezioni dopo intervento di bypass coronarico**
- **Effetto delle interazioni tra i livelli di peptide C ed il trattamento con insulina sugli esiti clinici tra i pazienti con diabete mellito di tipo 2**
- **Effetti della poli-pillola (Polycap) sui fattori di rischio in individui di mezza età senza patologie cardiovascolari (*The Indian Polycap Stud*y, TIPS): uno studio di fase II, randomizzato ed in doppio cieco**
- **Funzioni cognitive a tre anni di età dopo esposizione fetale a farmaci antiepilettici: lo studio NEAD (*Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*)**
- **La gestione clinica delle donne con epilessia - revisione sistematica delle evidenze relative alla gravidanza: teratogenesi ed esiti perinatali**
- **La supplementazione di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale: un aggiornamento delle evidenze per il U.S. *Preventive Services Task Force* (USPSTF)**
- **Cetuximab e chemioterapia come trattamento iniziale del cancro colorettale metastatico**
- **Cetuximab in combinazione a chemioterapia in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato: studio FLEX (First-Line Erbitux in lung cancer) in aperto, randomizzato di fase III**

Epoetine e mortalità nei pazienti oncologici: una metanalisi di trial randomizzati

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (epoetine) aumentano la concentrazione di emoglobina, riducono il ricorso alle trasfusioni e potrebbero migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici. Tuttavia, possono aumentare il rischio di eventi tromboembolici e potrebbero anche stimolare la crescita tumorale, mentre non è ancora stato chiarito quale sia l'effetto esercitato sulla sopravvivenza. Per questi motivi, il loro profilo di sicurezza è costantemente monitorato dalla FDA e dall'EMEA.

Per esaminare gli effetti delle epoetine sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici e per identificare i fattori che potrebbero modificarne gli effetti, è stata condotta una metanalisi che ha raccolto ed analizzato i dati relativi a 13.933 pazienti trattati con epoetina alfa, epoetina beta o darbepoetina alfa in 53 studi in totale (01/01/1985-31/01/2008). L'età media era di 60,6 anni per i trattati e di 59,8 per i controlli.

Negli studi selezionati le epoetine, associate a trasfusione di emazie, sono state confrontate con la sola trasfusione per la profilassi o il trattamento dell'anemia in pazienti oncologici adulti o pediatrici in trattamento o meno con farmaci antitumorali. Sono stati esclusi i trial relativi a trattamenti chemioterapici mieloablativi ad alte dosi seguiti da trapianto di midollo e quelli condotti su pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche, leucemia acuta od in trattamento con epoetine per brevi periodi prima di interventi chirurgici. Sono stati anche esclusi i trial con campioni inferiori a 100 pazienti o le analisi condotte su meno di 50 pazienti.

Gli end point primari erano rappresentati dalla mortalità durante il periodo del trattamento attivo e la sopravvivenza totale durante il follow-up della durata maggiore disponibile, indipendentemente dal trattamento antineoplastico ed in pazienti sottoposti a chemioterapia.
La mortalità durante il periodo di trattamento attivo è stata definita in termini di decessi dovuti a qualsiasi causa occorsi tra la data di randomizzazione ed i 28 giorni successivi il termine della fase attiva dello studio, mentre la sopravvivenza totale è stata definita in termini di decessi per qualsiasi causa occorsi tra la data della randomizzazione e quella dell'ultimo follow-up disponibile.
Gli studi sono stati classificati in base al trattamento antineoplastico (chemioterapia, radioterapia, radiochemioterapia, nessun trattamento od altro).

La chemioterapia è stata effettuata in 38 (72%) dei 53 studi inseriti nella metanalisi, la radioterapia in 3 (6%) e la radiochemioterapia in 5 (9%). In altri 5 studi (9%), i pazienti non sono stati sottoposti né a chemio- né a radioterapia; 28 trial (53%) erano placebo-controllati. Le neoplasie più frequenti erano il carcinoma della mammella (31%) e del polmone (22%).
La sopravvivenza era l'end point primario in 5 studi (9%) ed il secondario in 15 (28%), mentre la mortalità era considerato come outcome di sicurezza in 33 studi (62%); 2 trial (4%) erano in corso al momento dell'analisi, 14 (26%) sono stati interrotti prematuramente e 37 (70%) sono stati portati a termine.

La dose pianificata di epoetina variava da 21000 UI a 63000 UI a settimana, mentre quella di darbepoetina da 100,0 µg a 157,5 µg a settimana. La durata prevista del trattamento con epoetine andava da 8 a 52 settimane; in 20 studi (38%) la durata era subordinata a quella della chemioterapia.
La concentrazione mediana di emoglobina raggiunta nei primi 4 mesi di trattamento attivo con epoetine è stata ≥150 g/L in 2 trial e ≥140 g/L in 4 studi. Negli altri trial, che comprendevano 12.245 (88%) dei 13.933 pazienti della popolazione totale, i valori mediani di emoglobina erano <140 g/L (IQR 103–121).
La concentrazione mediana basale di emoglobina era 106 g/L nei pazienti trattati con epoetine e 108 g/L nei controlli.

Per stabilire la mortalità durante il trattamento attivo, il follow-up medio dei pazienti trattati con epoetine è stato di 3,7 mesi (2,8-5,1) rispetto ai 3,9 mesi (2,9–5,3) dei controlli. L'HR combinato è stato 1,17 (IC 95% 1,06–1,30; p=0,003).
I risultati dei trial sono stati omogenei (I^2 0%, p=0,87) e sono stati identici nei vari modelli applicati.
Nei 38 trial con trattamento chemioterapico, 5676 pazienti sono stati randomizzati a ricevere epoetine e 4765 sono stati inseriti nei gruppi di controllo. Il follow-up medio dei pazienti sottoposti a chemioterapia è stato di 4,1 mesi (IQR 3,0–5,6) per chi riceveva epoetine e 4,3 mesi (3,4–5,7) per i controlli. L'HR combinato era 1,10 (IC 95% 0,98–1,24; p=0,12), con piccole evidenze di eterogeneità tra i trial (I^2 0%, p=0,72).

Per stabilire la sopravvivenza complessiva, il follow-up medio è stato di 6,2 mesi (IQR 3,2–15,4) per i pazienti trattati con epoetine e 8,3 mesi (3,7–19,6) per i controlli. L'HR combinato era 1,06 (IC 95% 1,00–1,12; p=0,046; n=13933), con piccole evidenze di eterogeneità (I^2 7,1%; p=0,33). Nei 38 trial con trattamento chemioterapico, il follow-up medio è stato di 6,7 mesi (IQR 3,4–15,7) nel braccio trattato con epoetine e 8,4 mesi (3,7–19,1) nel controllo. L'HR combinato è stato 1,04 (IC 95% 0,97–1,11; p=0,263, n=10441), con piccole evidenze di eterogeneità tra i trial (I^2 5,3%, p=0,38).

L'aumento della mortalità sembrava più marcato nei pazienti trattati con epoetine una volta a settimana rispetto a quelli trattati con maggiore o minore frequenza; tuttavia, le differenze si sono ridotte quando l'analisi è stata corretta in base ad altre caratteristiche (dose prevista di epoetine, end point dello studio, anno dell'ultima randomizzazione).
Alcune evidenze hanno suggerito un effetto sostanziale nei pazienti con bassi livelli di ematocrito al basale. Non è stato invece riscontrato un aumento della mortalità nei pazienti con anamnesi positiva per eventi tromboembolici.
Gli effetti tendevano ad essere marcati nei trial di qualità elevata (es, placebo-controllati, disegnati per valutare la sopravvivenza totale, presenza di procedure adeguate) ma i test formali di interazione non sono stati significativi (p>0,20). Poco rilevante è stato l'effetto sulla mortalità dato dall'impiego di epoetine per indicazioni approvate o meno dalla FDA. Risultati simili sono stati ottenuti dalle analisi di sensibilità quando sono stati applicati altri modelli statistici o sono state effettuate correzioni per i fattori prognostici al basale.

La stima totale della mortalità è stata applicata nei periodi di trattamento attivo (HR 1,17; IC 95% 1,06–1,30) alle differenti ipotetiche popolazioni di pazienti oncologici. Con una probabilità di sopravvivenza ad 1 anno del 95%, il Number Needed to Treat to Harm (NNTH) è stato di 121 (69–343), mentre con una probabilità dell'80% il NNTH è stato di 34 (19–94) e di 24 (14–67) per una probabilità del 70%.

Sui 13933 pazienti, i soggetti deceduti sono stati 1530 durante lo svolgimento dei trial e 4993 in totale.
Le epoetine hanno aumentato la mortalità durante lo svolgimento del trial (HR combinato [cHR] 1,17; IC 95% 1,06-1,30) ed hanno peggiorato la sopravvivenza totale (1,06; 1,00-1,12), con una piccola eterogeneità tra i trial selezionati (I^2 0%, p=0,87 per la mortalità durante il trial e I^2 7,1%, p=0,33 per la sopravvivenza totale).
Le epoetine hanno causato un aumento della mortalità stimato del 17% rispetto ai controlli nel periodo di trattamento attivo in tutti i pazienti oncologici ed un aumento del 10% in quelli sottoposti a chemioterapia (differenza compatibile con la variazione random).

Sebbene l'analisi sulla sopravvivenza totale sia importante per valutare gli effetti a lungo termine, i risultati potrebbero essere influenzati da fattori di confondimento (es, se i pazienti controllo hanno iniziato il trattamento con epoetine dopo la conclusione dello studio). Inoltre, i reali effetti delle

epoetine potrebbero essere attenuati dalla progressione della malattia sottostante e da follow-up poco rigorosi.
È stato osservato un incremento della mortalità associata alle epoetine più marcato nelle analisi ristrette al solo periodo di trattamento attivo rispetto alle analisi sulla sopravvivenza totale, che includevano anche il periodo di follow-up mentre precedenti metanalisi, combinando i risultati per la mortalità nel periodo di trattamento attivo con i dati della sopravvivenza totale, hanno diluito il dato sull'aumento della mortalità associato alle epoetine.

È stato ipotizzato che alte concentrazioni di emoglobina indotte dalle epoetine, soprattutto quando >150 g/L, potrebbero alterare il controllo tumorale od aumentare il rischio di eventi cardiovascolari e tromboembolici fatali. Il confronto diretto di diversi target di emoglobina in pazienti con danno renale ha mostrato un aumento della mortalità nei pazienti trattati che raggiungevano elevate concentrazioni di emoglobina ed in quelli trattati con alte dosi di epoetine. I pazienti con bassi livelli di ematocrito (<0,235) al basale ed in trattamento con epoetine presentavano un aumento del rischio di decesso rispetto ad altri sottogruppi: un ematocrito basso potrebbe forse essere un marker per una neoplasia in fase avanzata ed aumentare la vulnerabilità agli effetti avversi delle epoetine. I pazienti con aumentata frequenza di trattamenti con epoetine presentavano una ridotta probabilità di decesso rispetto ad altri, ma non è ancora stata definita una chiara relazione dose-risposta.

Crescenti evidenze suggeriscono che le epoetine potrebbero causare eventi cardiovascolari e tromboembolici indipendentemente dalla concentrazione di emoglobina.
In questa metanalisi, i pazienti con precedenti tromboembolici trattati con epoetine sembravano protetti contro un aumento di mortalità da questi farmaci, ma forse questo dato potrebbe essere spiegato con la profilassi anticoagulante cui tali pazienti sono stati sottoposti.

Non è ancora chiaro se l'eritropoietina (endogena o esogena) sia in grado di stimolare la proliferazione delle cellule che ne esprimono i recettori; comunque, nei trial considerati dalla metanalisi non è stata effettuata una tipizzazione delle cellule neoplastiche per questi recettori. Non è chiaro neanche se le epoetine siano più sicure nei pazienti sottoposti a chemioterapia rispetto a quelli sottoposti a radiochemioterapia, radioterapia o a nessun trattamento antineoplastico.
Questi farmaci aumentano la mortalità dei pazienti sottoposti a chemioterapia del 10%. Statisticamente, l'aumento di mortalità nei trial con chemioterapia è paragonabile a quello di altri trial. Clinicamente, i pazienti non trattati con farmaci mielosoppressori tendono a raggiungere concentrazioni più alte di emoglobina e questo potrebbe aumentare il rischio di eventi tromboembolici e di alterato controllo tumorale.

I risultati di questa metanalisi mostrano come il trattamento con epoetine aumenti la mortalità in tutti i pazienti oncologici ed un incremento simile è stato riscontrato nei pazienti sottoposti a chemioterapia.
Nella pratica clinica, il maggior rischio di morte e di eventi tromboembolici dovrebbe essere controbilanciato dai benefici del trattamento con epoetine, considerando anche le caratteristiche cliniche e le necessità di ogni singolo paziente.

Occorrono ulteriori dati per valutare gli effetti di questi farmaci sulla qualità della vita e sulla progressione tumorale e dovrebbero essere pianificate altre metanalisi per rispondere a questi quesiti. Sono inoltre necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi cellulari e molecolari alla base degli effetti delle epoetine sulla trombogenesi ed il loro potenziale effetto sulla crescita tumorale.

Conflitto di interesse: lo studio non è stato sponsorizzato da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: epoetine, mortalità, pazienti oncologici.

Riferimenti bibliografici
Bohlius J et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2009; 373: 1532–42.

Valsartan per la prevenzione della fibrillazione atriale ricorrente: lo studio GISSI-AF

A cura del Dott. Francesco Salvo

La fibrillazione atriale è la più comune tra le aritmie cardiache (*Kannel WB et al. N Engl J Med 1982;306:1018-22*). I farmaci antiaritmici hanno solo una moderata efficacia nel prevenirne la ricorrenza e possono causare anche delle gravi reazioni avverse (*Køber L et al. N Engl J Med 2008;358:2678-87*).
Alcuni studi hanno supportato l'idea che la fibrillazione atriale ricorrente sia almeno in parte causata dal rimodellamento della componente elettrica, meccanica e strutturale del tessuto atriale che, di conseguenza, diventa progressivamente ed irreversibilmente alterato (*Wijffels MC et al. Circulation 1995;92:1954-68*). Recenti evidenze mostrano come il sistema renina-angiotensina-aldosterone possa giocare un ruolo in tale rimodellamento (*Shi Y et al. Cardiovasc Res 2002;54:456-61*).
Alcuni studi clinici indicano che gli ACE-inibitori o gli inibitori recettoriali dell'angiotensina II (ARB) potrebbero avere degli effetti favorevoli sia in prevenzione primaria (fibrillazione atriale) che in prevenzione secondaria (fibrillazione atriale ricorrente) (*Wijffels MC et al. Circulation 1995;92:1954-68; Nattel S Li D. Circ Res 2000;87:440-7*). Tali studi comunque non sono riusciti a dimostrare effettivamente l'efficacia di questi farmaci sia sull'incidenza che sulla ricorrenza di questa patologia.

L'obiettivo principale di questo studio è valutare se l'aggiunta di valsartan allo schema terapeutico convenzionale riduce il tasso di ricorrenze di fibrillazione atriale in pazienti con storia positiva per questa aritmia.

Il GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation) è uno studio prospettico, randomizzato, in doppio-cieco e controllato con placebo.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti di entrambi i sessi con almeno 40 anni con ≥2 episodi precedenti di fibrillazione atriale sintomatica documentata da un esame elettrocardiografico nei 6 mesi precedenti all'inclusione o pazienti sottoposti con successo a cardioversione (elettrica o farmacologica) per fibrillazione atriale entro 14 giorni e 48 ore prima della randomizzazione. Inoltre, i pazienti dovevano presentare una delle seguenti condizioni concomitanti: insufficienza cardiaca o disfunzione ventricolare sinistra; ipertensione da almeno sei mesi, con o senza ipertrofia ventricolare sinistra; diabete di tipo 2; stroke pregresso o arteriopatia periferica; malattie coronariche; fibrillazione atriale senza altre patologie cardiovascolari, ma con una dilatazione atriale sinistra. Inoltre, i pazienti dovevano essere in trattamento per fibrillazione atriale e per qualsiasi delle malattie cardiovascolari concomitanti da almeno un mese prima dell'arruolamento. Sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti: in terapia con ARB per altre indicazioni; in cui l'uso di ARB era controindicato; con un infarto del miocardio recente o che avevano subito un intervento di rivascolarizzazione cardiaca nelle 6 settimane precedenti all'inclusione; con valvulopatie clinicamente significative, con disfunzioni tiroidee; che sono stati precedentemente selezionati per *catheter ablation* o impianto di un defibrillatore o di un pacemaker.

La terapia con il valsartan è iniziata alla dose di 80 mg/die per 2 settimane. Dalla seconda alla quarta settimana il dosaggio è stato raddoppiato (160 mg/die). Dalla quarta dalla cinquantaduesima settimana la dose somministrata è stata aumentata a 320 mg/die. Qualora il paziente non avesse tollerato la dose di 160 mg entro 2 mesi dall'arruolamento, l'assunzione veniva sospesa. I pazienti sono stati visitati alla seconda, quarta, ottava, ventiquattresima e cinquantaduesima settimana.

Il follow-up è durato per 1 anno dall'inclusione nello studio.
Per aumentare la possibilità che la fibrillazione fosse realmente accaduta, ogni paziente ha ricevuto un'apparecchiatura elettronica per il suo monitoraggio (Cardiobios 1, Telbios). I pazienti hanno inviato le informazioni tutte le volte che hanno accusato la fibrillazione atriale, ed almeno una volta a settimana nei periodi in cui non hanno accusato nessun sintomo.

Due gli end point primari: 1) il tempo per la prima ricorrenza della fibrillazione atriale; 2) la percentuale dei pazienti che ha manifestato ≥1episodio di fibrillazione durante l'anno di follow-up. Tra gli end point secondari sono stato valutati: numero totale di episodi di fibrillazione atriale per paziente, ricoveri ospedalieri da tutte le cause e per eventi cardiovascolari, morte associata ad eventi tromboembolici, numero di pazienti con ritmo sinusale durante ogni visita ed il profilo di sicurezza del farmaco.
È stata inoltre effettuata un analisi predefinita dell'effetto del valsartan rispetto al placebo nei pazienti a ritmo sinusale per almeno 15 giorni dopo l'inclusione nello studio allo scopo di analizzare l'effetto del farmaco escludendo quei pazienti con ricorrenza precoce di fibrillazione atriale.
Così come disegnato, gli autori hanno calcolato che lo studio aveva una potenza dell'88% di trovare una differenza relativa del 17,6% tra valsartan e placebo.

Dal novembre 2004 al Gennaio 2007, sono stati arruolati 1442 pazienti in 144 differenti centri; 722 sono stati randomizzati al valsartan e 720 a placebo. Ad eccezione della malattia coronarica e dell'arteriopatia periferica, più rappresentate nel gruppo valsartan, non esistevano differenze in termini di patologie concomitanti tra i pazienti arruolati nei due gruppi. L'85,4% dei pazienti era iperteso, il 14,6% diabetico, il 7,9% scompensato (insufficienza cardiaca o disfunzione ventricolare sinistra, o entrambe). Al momento della randomizzazione, il 34,7% dei pazienti assumeva amiodarone, il 57,0% ACE-inibitori, il 30,2% beta bloccanti, il 56,5% anticoagulanti orali.
Alla quarta settimana la dose di 320 mg/die è stata raggiunta nell'83,1% dei pazienti del gruppo valsartan e nell'85,2% in quello placebo. Cinque pazienti per ogni gruppo hanno abbandonato lo studio perché non tolleravano la dose di 160 mg/die.

Alla fine dell'anno di follow-up, il 51,4% dei pazienti randomizzati a valsartan contro il 52,1% dei pazienti del braccio placebo ha manifestato almeno un episodio di fibrillazione atriale (hazard ratio 0.98; 96% CI 0.85-1.14; p=0.83). Risultato simile dopo l'aggiustamento per le variabili farmacologiche e patologiche precedentemente riportate con un hazard ratio di 0,97 (96% CI 0.83-1.14; p=0.73).
Complessivamente il tempo medio di ricorrenza di un evento fibrillante dopo la randomizzazione è stato di 295 giorni nel gruppo valsartan vs 271 nel gruppo placebo. Episodi multipli di fibrillazione sono stati riscontrati nel 26,9% dei pazienti trattati con valsartan contro il 27,9% di quelli che ricevevano placebo (OR 0.95; 99% CI 0.70-1.29; p=0.66). Risultato simile dopo l'aggiustamento per le variabili farmacologiche e patologiche precedentemente riportate con un OR di 0,89 (99% CI 0.64-1.23; p=0.73).

L'analisi secondaria nei pazienti con un ritmo sinusale dopo 15 giorni dall'inclusione, non ha rilevato alcuna differenza tra valsartan e placebo. Anche una subanalisi nei pazienti con un ritmo sinusale ad 8 settimane dall'inclusione non ha mostrato differenze significative.
Nessun end point secondario riportava differenze tra i gruppi, ad eccezione degli eventi tromboembolici che si sono verificati in 10 pazienti in trattamento con valsartan contro 2 con placebo (HR 5.06; 95% CI 1.11-23.11; p=0.04).

Complessivamente, l'assunzione è stata interrotta in 107 pazienti (14,8%) del gruppo valsartan e in 76 (10.6%) del gruppo placebo. Di queste interruzioni, 26 casi nel gruppo valsartan e 12 in quello placebo sono state associate a reazioni avverse. Reazioni avverse gravi, sono state riscontrate in 2 pazienti in trattamento con valsartan (ipotensione severa in un caso e disfunzioni renali con

iperkaliemia nell'altro). Il tasso di pazienti con una creatininemia raddoppiata era simile in entrambi i gruppi, mentre nel 5,5% dei pazienti trattati con valsartan (2.4% del gruppo placebo) è stata riscontrata una kaliemia >5.5 mmoli/l durante tutto il periodo di follow-up.

Gli autori dello studio concludono che i risultati non supportano l'ipotesi di un beneficio conferito dal blocco del sistema renina angiotensina nella prevenzione della fibrillazione atriale ricorrente.
L'aumento significativo di eventi tromboembolici nel gruppo valsartan è stato definito come inaspettato e potrebbe essere semplicemente casuale. Inoltre il tasso di eventi tromboembolici nel gruppo placebo è stato più basso di quello atteso, nonchè inferiore a quello riportato in precedenti trial (*Wolf PA et al. Stroke 1991;22:983-8; Hart RG et al. Ann Intern Med 2007;146:857-67*).

Gli autori concludono che, dopo un anno di trattamento con 320 mg/die di valsartan, non è stata riscontrata alcuna riduzione di fibrillazione atriale ricorrente nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli che assumevano placebo.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea dei possibili limiti di applicabilità di questi risultati. Innanzitutto, nonostante alcuni dati mostrino che gli ARB possano promuovere la regressione della fibrosi atriale è difficile che la terapia con questi farmaci possa manifestare questo ruolo in un solo anno di terapia (*Ehrlich JR et al. Eur Heart J 2006;27:512-8; Casaclang-Verzosa G et al. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1-11*).
Inoltre, studi precedenti hanno mostrato un maggiore beneficio nella prevenzione della fibrillazione atriale di ACE-inibitori e ARB in pazienti con disfunzioni od ipertrofia ventricolare sinistra (*Healey JS et al. J Am Coll Cardiol 2005;45:1832-9*). Di contro, solo l'8% dei pazienti arruolati in questo trial era affetto da scompenso cardiaco o da disfunzione ventricolare sinistra. Dunque, questi risultati non possono essere applicati ai pazienti con scompenso cardiaco, fino a quando non sarà prodotta una subanalisi su questi soggetti. Inoltre, è possibile che il beneficio di questi farmaci sia maggiore in prevenzione primaria, dal momento che sembra che possano prevenire più che invertire lo sviluppo di fibrillazione atriale.
Piccoli trial hanno mostrato l'efficacia di ACE-Inibitori e ARB nel trattamento della fibrillazione atriale ricorrente, ma i pazienti erano in trattamento concomitante con amiodarone (*Healey JS et al. J Am Coll Cardiol 2005;45:1832-9; Madrid AH et al. Circulation 2002;106:331-6*), mentre nello studio GISSI-AF solo il 35% dei pazienti assumeva questo farmaco.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Novartis, che però non ha partecipato alla stesura del disegno nè alla conduzione dello studio, né nella collezione, analisi ed interpretazione dei dati.

Parole chiave: valsartan, fibrillazione atriale, GISSI-AF.

Riferimenti bibliografici

GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360: 1606-17.
Gillis AM. Angiotensin-Receptor Blockers for prevention of atrial fibrillation — A matter of timing or target? N Engl J Med 2009; 360: 1669-71

Aspirina+clopidogrel e rischio di infezioni dopo intervento di bypass coronarico

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

La duplice terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel riduce l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari in pazienti con sindromi coronariche acute e dopo intervento coronarico percutaneo (PCI). Sebbene siano noti i benefici antitrombotici della duplice terapia antiaggregante in pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico, lo stesso non può essere affermato per i rischi associati alla

terapia pre-operatoria ininterrotta. Inoltre, è noto che l'uso di aspirina+clopidogrel è associato ad un aumento delle complicanze emorragiche rispetto all'aspirina in monoterapia.
Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, l'aumento delle emorragie potrebbe indurre un aumento del rischio di infezioni per la necessità di trasfusioni o per la riesplorazione chirurgica.

In questo studio è stata esaminata l'associazione tra duplice terapia antiaggregante e complicanze di tipo infettivo in pazienti sottoposti ad intervento di bypass coronarico (CAB). È stato ipotizzato che la terapia combinata a base di aspirina+clopidogrel possa aumentare il rischio di infezioni post-operatorie.
Poichè le trasfusioni post-operatorie sono associate ad aumento dell'incidenza di infezioni e della mortalità in pazienti sottoposti ad intervento di cardiochirurgia, nello studio si è cercato di stabilire se la correlazione tra la duplice terapia antiaggregante e le infezioni sia mediata da un aumento del rischio di trasfusioni in pazienti trattati con clopidogrel.

Lo studio di coorte di tipo retrospettivo ha incluso pazienti sottoposti a CAB tra il 1 gennaio 2000 e il 30 giugno 2003. I pazienti eleggibili avevano un'età ≥21 anni, avevano subito un intervento di CAB a livello di ≥1 vaso ed erano stati trattati con aspirina entro 5 giorni dalla data dell'intervento.

L'outcome primario era l'incidenza di infezioni a livello del sito chirurgico e di batteriemia a 30 giorni dall'intervento chirurgico. Gli outcome secondari erano la mortalità a 30 giorni, il tasso di incidenza degli outcome infettivi specifici per il sito e il tasso complessivo di complicanze infettive e di mortalità.

Lo studio ha incluso 1677 pazienti (età media 65,3 anni; 72,8% di sesso maschile; 80,5% di origine caucasica). Un totale di 194 (11,6%) è stato trattato con aspirina+clopidogrel fino a ≤5 giorni prima dell'intervento chirurgico. Rispetto ai soggetti in trattamento con aspirina soltanto, i pazienti in duplice terapia antiaggregante avevano con maggior probabilità una storia di malattie cerebrovascolari, infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica (CAB o PCI), uno stato funzionale pari a III-IV del sistema di classificazione della New York Heart Association e prima dell'intervento chirurgico erano in trattamento con statine, beta-bloccanti o ACE-inibitori.

Un totale di 278 pazienti ha sviluppato un'infezione a livello del sito chirurgico o batteriemia nei 30 giorni successivi all'intervento (incidenza cumulativa 16,9%), di cui 116 a livello sternale (41,7% di quelli con infezione), 93 (33,4%) a livello della sede del prelievo della vena safena e 15 (5,4%) in entrambe le sedi mentre 54 (19,4%) hanno sviluppato batteriemia. Tra coloro che hanno sviluppato l'infezione, il tempo medio che intercorreva dall'intervento chirurgico era pari a 11,9 giorni. Era più probabile che i pazienti con infezione fossero più anziani e di sesso femminile, con un indice di massa corporea maggiore e con una storia di diabete, malattie cerebrovascolari, insufficienza cardiaca congestizia, arteriopatia periferica, insufficienza renale e impianto di bypass. Inoltre, avevano avuto una degenza pre-operatoria più lunga, avevano subito procedure chirurgiche di maggiore durata, erano stati sottoposti a procedure d'urgenza e con minore probabilità avevano ricevuto un bypass con l'arteria mammaria interna.

A 30 giorni, nel gruppo trattato con duplice terapia antiaggregante prima dell'intervento chirurgico, l'incidenza cumulativa di infezione era pari al 23,1% vs il 16,1% con aspirina da sola (HR non aggiustato 1,51; 95% CI 1,09-2,08).
L'associazione tra uso di clopidogrel ed infezione postoperatoria persisteva anche dopo aggiustamento per le caratteristiche demografiche e socioeconomiche (1,59; 1,15-2,19), per i fattori di rischio preoperatori (1,43; 1,02-2,02) e per quelli intraoperatori (1,42; 1,01-2).
Il gruppo trattato con la duplice terapia antiaggregante ha ricevuto più trasfusioni, presentava una quantità media maggiore di liquido di drenaggio dal tubo toracico e una maggiore incidenza di reintervento per emorragia.

A 30 giorni, rispetto al gruppo trattato con aspirina da sola, nei pazienti trattati con aspirina+clopidogrel, l'incidenza cumulativa di ciascuno degli outcome relativi alle infezioni e la mortalità risultavano maggiori, anche se la differenza nella mortalità non era statisticamente significativa (mortalità nel gruppo trattato con aspirina+clopidogrel 5,2% vs 3,1% aspirina da sola; 1,44; 0,70-2,99; p=0,32). Anche nell'analisi per sottogruppi risultava che la duplice terapia antiaggregante era associata ad esiti peggiori.

Questo è il primo studio che dimostra che l'uso preoperatorio della duplice terapia antiaggregante è associato ad un aumento del rischio di infezioni dopo impianto di bypass, oltre che ad un aumento dei sanguinamenti post-operatori e di trasfusioni.

Pur essendo stati identificati in precedenza molti fattori di rischio di infezione post-operatoria e di mortalità (diabete, obesità, malattia cerebrovascolare), che erano presenti nella coorte considerata in questo studio, è stato osservato che l'aumento del rischio di infezione era indipendente da questi fattori. Inoltre, poichè nell'analisi per sottogruppi l'aumento del rischio di infezioni non risultava modificato, i risultati dello studio suggeriscono che la severità dell'aterosclerosi o precedenti rivascolarizzazioni non alteravano la correlazione tra uso di duplice terapia antiaggregante e rischio di infezioni.

Questa correlazione può essere spiegata da diversi meccanismi come l'inibizione dell'emostasi dipendente dalle piastrine, che porta ad una maggiore perdita di sangue, a necessità di reintervento e di trasfusioni e quindi ad un aumento delle infezioni post-operatorie. Tuttavia, è stata presa in considerazione anche un'altra ipotesi, cioè che le piastrine svolgano un ruolo a livello immunitario e che, pertanto, l'inibizione della loro attività può in qualche modo sopprimere il sistema immunitario, aumentando il rischio di infezioni.

Lo studio presenta diversi limiti. Innanzitutto, nonostante l'aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento e le analisi per sottogruppi, non si può escludere la possibilità che fattori residui abbiano contribuito alla correlazione tra duplice terapia antiaggregante e aumento del rischio di infezioni. In secondo luogo, non è stato possibile stabilire se la correlazione tra duplice terapia antiaggregante ed infezioni sia da attribuire in modo specifico all'associazione aspirina+clopidogrel, che implica una combinazione di inibizione della COX-1 e di antagonismo del recettore P2Y12, oppure sia una conseguenza più generale del potenziamento dell'attività antiaggregante nè è stato valutato quale sia stato il contributo dei due farmaci singolarmente.

Inoltre, pochissimi pazienti hanno interrotto la terapia cronica con clopidogrel oltre 5 giorni prima dell'intervento chirurgico. Questo poteva aiutare a valutare la correlazione tra un periodo protratto senza clopidogrel e lo sviluppo di infezioni. La scelta di valutare il periodo di interruzione della terapia con clopidogrel 5 giorni prima dell'intervento è dovuta alle sue caratteristiche di farmacodinamica, in quanto l'effetto antiaggregante non è più rilevabile circa una settimana dopo la cessazione della sua somministrazione.

Lo studio ha evidenziato che, dopo intervento di bypass coronarico, rispetto all'aspirina da sola, l'uso pre-operatorio di aspirina+clopidogrel è associato ad un aumento dell'incidenza di infezioni a livello del sito chirurgico e di batteriemia.

Le attuali linee guida raccomandano di interrompere il trattamento con clopidogrel $\geq$5 giorni prima dell'intervento di bypass coronarico in pazienti con infarto del miocardio con innalzamento del tratto ST. Tuttavia, studi recenti dimostrano un aumento del rischio di infarto del miocardio e della mortalità quando il clopidogel viene interrotto in pazienti sottoposti ad impianto di stent o con una recente sindrome coronarica acuta (*Eisenstein EL et al. JAMA 2007; 297: 159-68; Ho PM et al. JAMA 2008; 299: 532-9*). Altre linee guida pubblicate di recente raccomandano un ciclo prolungato

ed ininterrotto di duplice terapia antiaggregante in seguito a stent medicati, sconsigliando di interrompere la terapia con clopidogrel e rinvio dell'intervento fino a che non viene completato un prolungato ciclo di terapia antiaggregante (*Grines CL et al. Circulation 2007; 115: 813-8; Fleisher LA et al. Circulation 2007; 116: 1971-96*).

Conflitto di interesse: gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto in precedenza finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: aspirina+clopidogrel, infezioni, studio di coorte retrospettivo.

Riferimento bibliografico

Blasco-Colmenares E et al. Aspirin plus clopidogrel and risk of infection after coronary artery bypass surgery. Arch Intern Med 2009; 169: 788-95.

Effetto delle interazioni tra i livelli di peptide C ed il trattamento con insulina sugli esiti clinici tra i pazienti con diabete mellito di tipo 2

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il diabete mellito di tipo 2 sta raggiungendo proporzioni epidemiche, con importanti implicazioni sulla qualità della vita e sulla produttività sociale.
Di recente il dibattito è stato riacceso alla luce della prematura sospensione del trial ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) in cui la terapia per ridurre la concentrazione di emoglobina A_{1c} al di sotto del 6% è stata associata ad un aumento della mortalità.
Sia la disfunzione delle β-cellule che l'insulino-resistenza sono implicati nel diabete di tipo 2, anche se vi è una notevole eterogeneità fenotipica tra gli individui. In uno studio cross-sectional, è stata segnalata una differenza dell'1% nella concentrazione di emoglobina A_{1c} tra i pazienti con diabete di tipo 2 che ricevevano cure adeguate ai loro livelli di peptide C rispetto a quelli gestiti diversamente (*Chan WB, et al. QJM 2000*).
È stato, quindi, ipotizzato che risultati clinici migliori si avrebbero tra i pazienti con diabete di tipo 2 che ricevono insulina a causa dell'insufficiente riserva di β-cellule, come indicato da bassi livelli plasmatici di peptide C, e tra i pazienti che non ricevono insulina grazie a livelli normali o alti di peptide C.

In questo studio, è stato esaminato l'effetto delle interazioni tra i livelli di peptide C e i trattamenti antidiabetici sui risultati clinici dopo un follow-up di 9 anni in pazienti con diabete di tipo 2 per i quali i livelli a digiuno del peptide C erano disponibili in condizioni basali.

In questo studio, longitudinale di coorte, sono stati seguiti 503 pazienti con diabete di tipo 2 privi di patologie cardiovascolari a partire dal 1996 fino al 2005. La terapia fenotipo-mirata è stata definita come l'uso di insulina nei pazienti con livelli a digiuno del peptide C di 0,2 nmol/L o inferiore e come la non assunzione di insulina nei pazienti con livelli di peptide C più alti.
Tutti i pazienti arruolati avevano diabete di tipo 2 secondo i criteri forniti nel 1985 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.
Sono stati esclusi i pazienti con diabete di tipo 1. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione globale delle complicanze e dei fattori di rischio. Sono stati inclusi solo i pazienti che assumevano insulina da almeno 6 mesi (soglia di tempo indispensabile per un efficace trattamento con insulina in base al fatto che la concentrazione di emoglobina A_{1c} riflette il grado di controllo della glicemia nei 3 mesi precedenti e che le malattie cardiovascolari e la mortalità necessitano di tempo per svilupparsi).
I pazienti che hanno richiesto una terapia insulinica sono stati identificati come quelli con un livello di peptide C a digiuno ≤0,2 nmol/L. I soggetti sono stati divisi in 4 gruppi: i gruppi fenotipo-mirato non avevano ricevuto terapia insulinica e presentavano livelli di peptide C da normali ad elevati

(non insulino-trattati e elevato peptide C) o avevano ricevuto una terapia con insulina e presentavano bassi livelli di peptide C (insulino-trattati, a basso peptide C); i gruppi fenotipo-non mirato consistevano dei pazienti che non avevano ricevuto la terapia con insulina, con bassi livelli di peptide C (non-insulino-trattati, basso peptide C) e dei pazienti che avevano ricevuto terapia insulinica. con livelli di peptide C da normale ad elevati (insulino-trattati, alto peptide C).

Tutti i dati sono stati recuperati dal sistema informatico centrale della Hong Kong Hospital Authority. Questo sistema contiene tutti i dati clinici sui pazienti in ospedali pubblici, day hospital e ambulatori. Sono stati recuperati i dati relativi ai ricoveri ospedalieri, alla dispensazione dei farmaci e gli ultimi risultati di laboratorio a disposizione, compresi emoglobina A_{1c} e i parametri lipidici analizzati entro 4 mesi dall'insorgenza di eventi clinici o dalla data di indagine. I risultati clinici sono stati definiti utilizzando l'International Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9).

La coorte aveva un'età media di 54,4 anni e il 56% erano donne. La durata media del diabete è stato di 4,6 anni.
Dei 503 pazienti, 110 (21,9%) avevano un basso livello di peptide C e 111 (22,1%) hanno ricevuto l'insulina. Sulla base dello stato di questo parametro, 338 pazienti (67,2%) hanno ricevuto una terapia fenotipo-mirata (non insulino-trattati, alti livelli di peptide C [n = 310] o insulino-trattati, bassi livelli di peptide C [n = 28]), e 165 pazienti (32,8%) non hanno ricevuto una terapia insulinica fenotipo-mirata (non-insulino-trattati e bassi livelli di peptide C [n = 82] o insulino-trattati e elevati livelli di peptide C [n = 83]).
Rispetto al gruppo di riferimento degli insulino-trattati con bassi livelli di peptide C, il gruppo di insulino-trattati con elevato peptide C presentava un rischio significativamente maggiore per eventi cardiovascolari (hazard ratio [HR] 2,85) e di morte (HR 3,43); il rischio non è risultato significativamente superiore negli altri 2 gruppi. Queste differenze perdevano la significatività dopo la correzione per età, sesso e durata del diabete.

I pazienti con bassi livelli di peptide C che hanno ricevuto insulina hanno avuto i migliori risultati clinici. I pazienti con livelli di peptide C da normali ad elevati che avevano ricevuto insulina presentavano invece gli esiti peggiori.
I risultati suggeriscono come una terapia insulinica fenotipo-mirata possa essere importante nel trattamento del diabete.

Questo studio ha diversi limiti: a causa della sua natura osservazionale, i valori pressori e del peso corporeo non erano disponibili per tutti i pazienti. Pertanto, sono stati inclusi nell'analisi solo dati oggettivi, come l'uso di farmaci ed esami di laboratorio.

Parole chiave: diabete mellito di tipo 2, peptide C, studio di coorte.

Riferimento bibliografico
Gary TC et al. Effect of interactions between C peptide levels and insulin treatment on clinical outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus. CMAJ 2009; 180: 919-26.

Effetti della poli-pillola (Polycap) sui fattori di rischio in individui di mezza età senza patologie cardiovascolari (The Indian Polycap Study, TIPS): uno studio di fase II, randomizzato ed in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

Beta-bloccanti, ACE-inibitori, aspirina e statine riducono il rischio cardiovascolare. Un'unica pillola contenente tutti i farmaci elencati potrebbe quindi potenzialmente ridurre il rischio di eventi vascolari di oltre l'80% in soggetti con patologie cardiovascolari. Queste evidenze erano già state pubblicate alcuni anni fa (*BMJ 2003; 326: 1419-24-1427*), suggerendo che una combinazione di tre

diversi farmaci antipertensivi (ACE inibitore, beta-bloccante e diuretico) potrebbe ridurre di circa 11 mmHg la pressione diastolica di individui con valori pressori medi, senza particolari effetti collaterali. Inoltre, veniva proposta anche l'aggiunta di acido folico per ridurre i livelli di omocisteina, che tuttavia, non ha mai dimostrato la capacità di ridurre il rischio cardiovascolare.

Con queste premesse, lo studio TIPS, di fase II, è stato disegnato per evidenziare se una combinazione di tre farmaci antipertensivi (ramipril, atenololo e idroclorotiazide), associati ad aspirina e simvastatina potesse ridurre significativamente il rischio di eventi cardio-cerebrovascolari.
Lo studio TIPS ha inoltre valutato: **1**. se fosse possibile che una singola pillola con questi diversi componenti (Polycap) potesse avere effetti simili a quelli osservati somministrando un singolo farmaco per volta; **2**. quale riduzione della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo LDL potessero essere raggiunti in soggetti con fattori di rischio a livelli normali; **3**. la tollerabilità di una poli-pillola con 5 farmaci; **4**. le eventuali interazioni farmacologiche fra i diversi farmaci combinati in una stessa pillola; **5**. se l'aspirina potesse ridurre gli effetti ipotensivi dei tre farmaci antipertensivi.

Per rispondere a questi 5 quesiti, 2053 soggetti sono stati randomizzati in 9 gruppi diversi: idroclorotiazide (n=205); idroclorotiazide+ramipril (n=209); idroclorotiazide+atenololo (n=207); ramipril+atenololo (n=205); idroclorotiazide+ramipril+atenololo (n=204); idroclorotiazide+ramipril+atenololo+aspirina (n=204); simvastatina (n=202); aspirina (n=205); Polycap (n=412).
Le dosi giornaliere dei singoli farmaci generici sono state: idroclorotiazide 12.5 mg; atenololo 50 mg; ramipril 5 mg; simvastatina 20 mg; aspirina 100 mg.
I soggetti coinvolti nello studio sono stati reclutati tra il 5 marzo 2007 ed il 5 agosto 2008 ed i criteri di inclusione erano: assenza di pregresse malattie cardiovascolari, età compresa tra 45 e 80 anni, la presenza di un fattore di rischio (diabete di tipo 2; pressione arteriosa >140 mmHg la sistolica o >90 mmHg la diastolica, ma <160/100 mmHg; abitudine al fumo nei 5 anni precedenti, aumentato rapporto tra circonferenza dell'addome e delle anche profilo lipidico anormale). Criteri di esclusione sono stati: terapia con uno dei farmaci in studio, terapia con ≥2 antipertensivi; colesterolo LDL >4.5 mmol/L, creatinina >2 mg/dl, potassio >5.5 mM, funzionalità epatica anormale, asma, gravidanza o allattamento.

La fase di screening è durata 3 settimane, durante le quali sono state valutate le caratteristiche basali dei soggetti. Per evitare episodi di ipotensione in soggetti con pressione arteriosa normale, la terapia con ramipril è stata iniziata alla dose di 2.5 mg per una settimana, successivamente aumentata a 5 mg. Dopo la randomizzazione sono state effettuate visite periodiche al giorno 10 e successivamente dopo 4, 8, 12 e 16 settimane.
Dopo 12 settimane, i farmaci sono stati interrotti e la visita di termine studio è stata effettuata alla settimana 16.

Gli obiettivi primari dello studio sono stati: la valuatazione delle LDL, della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, del 11-deidrotrombossano B2 e il tasso di abbandoni dello studio per eventi avversi.
L'analisi statistica è stata condotta sulla valutazione della non-inferiorità di Polycap rispetto alla combinazione dei tre farmaci antipertensivi, da soli o associati ad aspirina. È stato valutato anche l'effetto incrementale dell'aumento del numero di farmaci anti-ipertensivi sulla riduzione della pressione arteriosa. Successivamente è stata valutata la non-inferiorità di Polycap rispetto a simvastatina in relazione alle modificazioni del colesterolo LDL, di apolipoproteina B, di colesterolo HDL e dell'apoproteina A_1. I gruppi in combinazione con simvastatina sono stati poi confrontati con quelli senza statina, per valutare l'effetto delle statine. La riduzione della frequenza cardiaca è stata utilizzata come misura dell'effetto dell'atenololo, anche in questo caso in termini di

non inferiorità di Polycap nei confronti degli altri gruppi con atenololo. Infine, è stata valutata la non-inferiorità di Polycap rispetto all'aspirina.

I risultati riportati hanno mostrato una percentuale di abbandono dello studio (n=326) sovrapponibile nei diversi gruppi, dovuta soprattutto dovuta alla percezione di scarsi effetti benefici del trattamento. La comparsa di eventi avversi è stata osservata nel 3.8% dei partecipanti, senza differenze significative fra i diversi gruppi.

L'analisi di non inferiorità per quanto riguarda l'effetto dei farmaci antipertensivi ha dimostrato che, rispetto ai gruppi senza antipertensivi, l'idroclorotiazide ha ridotto la pressione sistolica di 2.2 mmHg (95% CI 0.6-3.8, p=0.008) e la diastolica di 1.3 mmHg (95% CI 0.2-2.3, p=0.017), due farmaci antipertensivi hanno ridotto la pressione sistolica di 4.7 mmHg (95% CI 3.5-5.9, p=0.001) e la diastolica di 3.6 mmHg (95% CI 2.8-4.4, p <0.001), mentre la combinazione dei tre antipertensivi ha ridotto la pressione sistolica di 6.9 mmHg (95% CI 5.8-8.0, p=0.001) e la diastolica di 5.0 mmHg (95% CI 4.3-5.8, p <0.001). La presenza di aspirina non ha modificato la risposta alla terapia antipertensiva.
Il colesterolo LDL ha subito una riduzione di 0.83 mmol/L (95% CI 0.72-0.93, 27.7%) nel gruppo con la simvastatina da sola rispetto ad una riduzione di 0.70 mmol/L (95% CI 0.62-0.78, 23,3%) con la Polycap (simvastatina vs Polycap: p <0.041). La riduzione del colesterolo totale non è stata statisticamente diversa nei due gruppi, mentre la riduzione dei trigliceridi nel gruppo con simvastatina è stata significativamente minore rispetto alla Polycap (p=0.02). Entrambi i trattamenti non hanno mostrato effetti sui livelli di colesterolo totale e di apolipoproteina A_1. Gli effetti sulla riduzione dell'apoliproteina B sono stati leggermente meno evidenti nel gruppo con Polycap rispetto alla simvastatina (p=0.06), mentre in entrambi i gruppi la differenza è risultata statisticamente significativa rispetto ai gruppi senza statina (95% CI 0.17-0.21 mmol/L, p >0.001).
La frequenza cardiaca si è ridotta di 7 battiti al minuto (95% CI 6-8) nel gruppo con Polycap, sovrapponibile a quanto osservato negli altri gruppi con atenololo.
La riduzione media di 11-deidrotrombossano B2 nel gruppo con aspirina, nel gruppo con i tre antipertensivi+aspirina e nel gruppo con Polycap è stata sovrapponibile; la riduzione di 11-deidrotrombossano B2 nei tre gruppi citati è stata significativamente maggiore rispetto ai gruppi senza aspirina (p <0.001).

Successivamente è stata condotta un'analisi per sottogruppi per valutare se il livello basale di un fattore di rischio poteva influenzare la risposta alla terapia. È stata osservata una riduzione di colesterolo LDL maggiore nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto a quelli senza diabete. Infine, la valutazione della riduzione totale del rischio di eventi cardio-cerebrovascolari in seguito a trattamento con Polycap ha suggerito che la Polycap può potenzialmente ridurre del 62% gli eventi cardiovascolari e del 48% quelli cerebrovascolari.

Gli autori concludono che la formulazione di Polycap utilizzata in questo studio può essere impiegata per ridurre fattori di rischio multipli e per ridurre il rischio cardiovascolare. La riduzione di colesterolo LDL e di trigliceridi è stata leggermente inferiore con la Polycap rispetto alla simvastatina da sola, ma non è stato possibile spiegare questa osservazione.
Gli effetti della Polycap sui livelli di colesterolo LDL è stata maggiore nei soggetti con diabete, suggerendo quindi che i benefici della Polycap probabilmente erano maggiori nei soggetti ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio.
Un limite dello studio è l'elevato numero di abbandoni, dovuti al fatto che i soggetti non percepivano un beneficio immediato ed erano consapevoli di essere a basso rischio cardivoascolare. Probabilmente studi condotti con una popolazione a rischio più elevato potrebbe migliorare l'aderenza alla terapia e migliorare anche l'efficacia.

La formulazione della Polycap (12.5 mg idroclorotiazide; atenololo 50 mg; ramipril 5 mg;

simvastatina 20 mg; aspirina 100 mg) potrebbe essere utilizzata per ridurre i fattori di rischio multipli ed il rischio cardiovascolare, con una buona tollerabilità e scarsi effetti collaterali.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che si tratta del primo studio clinico nel quale sono stati valutati gli effetti della poli-pillola, anche se sono necessari studi di fase III con un follow-up più lungo, per poter affermare che la poli-pillola riduce la mortalità cardio-cerebrovascolare. I vantaggi di questo studio sono sicuramente l'evidenza della tollerabilità di questa associazione, mentre il problema della minor efficacia della simvastatina in combinazione rispetto alla somministrazione isolata potrebbe essere spiegata con una ridotto metabolismo della simvastatina nella poli-pillola. Tuttavia, dato che la dose utilizzata era bassa, potrebbero essere intrapresi studi con una dosaggio di simvastatina maggiore (o con l'utilizzo di statine più potenti, presto disponibili come farmaci generici).
Secondo l'editorialista, molte sfide aspettano la poli-pillola, fra queste anche la difficoltà, in caso di comparsa di effetti collaterali, nell'identificare con facilità il farmaco responsabile. Inoltre, anche dal punto di vista delle Autorità Regolatorie, dovrebbero essere messe in commercio poli-pillole con diverse combinazioni dei dosaggi dei singoli farmaci, in modo da poterle prescrivere in base alle caratteristiche (ed ai fattori di rischio principali) del paziente. Infine, viene sottolineato il rischio che, con la poli-pillola a disposizione, la popolazione non segua le indicazioni sugli stili di vita per ridurre il rischio cardiovascolare.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Cadila Pharmaceuticals, Ahmedabad, India. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da Cadila o di essere depositari di un brevetto per la determinazione del trombossano urinario.

Parole chiave: polipillola, rischio cardiovascolare, studio clinico di fase II.

Riferimenti bibliografici
The Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009; 373: 1341–51.
Cannon CP. Can the polypill save the world from heart disease? Lancet 2009; 373: 1313-14.

Funzioni cognitive a tre anni di età dopo esposizione fetale a farmaci antiepilettici: lo studio NEAD (*Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*)

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Gli effetti dell'esposizione fetale ai farmaci antiepilettici può contribuire ad un ridotto sviluppo neurologico, anche se questo rischio va controbilanciato con i potenziali gravi rischi sia per la madre che per il feto dovuti alle crisi convulsive. Gli antiepilettici possono comportare differenti rischi durante la gravidanza ma le evidenze non sono sufficienti per effettuare una scelta tra i trattamenti disponibili sia per le donne già in gravidanza che per quelle che la stanno programmando.

Lo studio, di coorte di tipo prospettico, ha arruolato donne in gravidanza in monoterapia con cabamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato nel periodo ottobre 1999-febbraio 2004 in 25 centri degli Stati Uniti e del Regno Unito.
L'outcome principale era la valutazione delle capacità cognitive dei bambini a 6 anni di età. In questa sede vengono riportati i risultati dell'analisi ad interim condotta quando i bambini hanno raggiunto i 3 anni di età.

Sono state escluse dallo studio le donne che assumevano altri antiepilettici perché non in numero sufficiente e quelle in politerapia per l'associazione tra il trattamento con più farmaci e esiti avversi

e per la non capacità dello studio di valutare le combinazioni multiple di farmaci. Non è stato incluso un gruppo di controllo di bambini non esposti.
Sono state escluse anche le donne con un QI (Quoziente Intellettivo) <70 per evitare l'effetto tetto e perché il QI materno è il maggiore fattore predittivo del QI del bambini (*Sattler JM. Assessment of children. 3rd ed. San Diego, CA: Jerome M. Sattler, 1992*). A questi criteri di esclusione sono stati aggiunti: test sierologici positivi per la sifilide o per il virus dell'immunodeficienza umana, la presenza di malattia cerebrale progressiva, altre importanti malattie (ad esempio il diabete), l'esposizione ad agenti teratogeni diversi dagli antiepilettici, la scarsa aderenza alla terapia antiepilettica, l'abuso di droghe nell'anno precedente e le relative conseguenze psicopatologiche.
Per la valutazione delle performance cognitive è stato usato il *Mental Developmental Index of the Bayley Scales of Infant Development*, seconda edizione (bambini da 21 a 34 mesi di età) e la *Differential Ability Scales* (bambini da 33 a 45 mesi di età). Sono stati calcolati i punteggi standardizzati. Per adattare la valutazione americana con quella inglese sono stati adottati diversi test di valutazione del QI: il *Test of Nonverbal Intelligence* in 267 madri, il *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* in 18 e il *National Adult Reading Test* in altre 18.

L'analisi primaria è stata condotta seguendo il principio dell'intention to treat. Sono stati analizzati 309 nati vivi, di cui 6 gemelli. L'analisi secondaria è stata condotta sui bambini che hanno completato i test sia a 2 o 3 anni di età che ad entrambe le età (258 bambini), solo a 3 anni (232 bambini) e solo a 2 anni (187 bambini).

Sono state condotte le valutazioni cognitive in 258 bambini (nati da 252 madri) a 2 e/o 3 anni di età. Di questi bambini, 73 erano stati esposti a carbamazepina, 84 a lamotrigina, 48 a fenitoina e 53 a valproato. Questo campione rappresentava l'83,5% di quello iniziale (intention to treat).

I bambini esposti in utero al valproato presentavano dei valori di QI più bassi rispetto a quelli degli esposti ad altri antiepilettici.
In media, il punteggio del QI dei bambini esposti al valproato era inferiore di 9 punti rispetto a quello degli esposti a lamotrigina (95% CI 3,1-14,6; p=0,009), di 7 punti rispetto alla fenitoina (95% CI, 0,2-14,0; p=0,04) e di 6 punti rispetto alla carbamazepina (95% CI 0,6-12,0; p=0,04). Non sono state rilevate differenze significative per il QI dei bambini esposti ad uno degli altri tre farmaci antiepilettici (p=0,68).
L'associazione tra valproato e gli esiti cognitivi sfavorevoli persisteva dopo l'aggiustamento per fattori di confondimento.

Nell'analisi in cui è stata valutata la correlazione tra la dose media di un antiepilettico assunto in gravidanza e il QI del bambino all'età di 3 anni, solo per il valproato è stata riscontrata una correlazione significativa (r=-0,38, p=0,005). I risultati non variavano se si considerava il terzo trimestre o tutta la durata della gravidanza. I QI non differivano significativamente tra i bambini esposti a diversi principi attivi quando l'analisi è stata limitata ad un'esposizione a basse dosi.
La corrispondenza tra i valori più elevati di QI sia nelle madri che nei bambini è stata correlata in maniera statisticamente significativa per tutti gli antiepilettici tranne che per il valproato.
I bambini con gravi malformazioni presentavano un QI inferiore anche se tale effetto non è stato sufficiente per spiegare le differenze tra gli esiti cognitivi associati all'esposizione ai diversi farmaci antiepilettici.

L'esposizione in utero al valproato è stata associata ad esiti cognitivi più sfavorevoli rispetto a quella ad altri antiepilettici comunemente utilizzati. L'effetto del valproato era dose-dipendente. Come visto in precedenti studi, i valori di QI della madre erano fortemente correlati a quelli del bambino tranne per le donne che avevano assunto il valproato.

Lo studio NEAD, insieme ad altri dati, suggerisce che il valproato non dovrebbe essere usato come antiepilettico di prima linea nelle donne in gravidanza o nelle donne in età fertile. La relazione dose-dipendente tra l'uso di questo farmaco in gravidanza e il basso QI nella prole probabilmente indica una maggiore sicurezza delle dosi basse. Tuttavia, va sottolineata la notevole variabilità individuale tra i bambini esposti a dosi simili.

Gli autori sottolineano che meno della metà delle prescrizioni di farmaci antiepilettici dispensate sono per la terapia dell'epilessia o delle crisi convulsive; la maggior parte sono destinate per la gestione del dolore e per indicazioni psichiatriche. Sebbene questo studio non abbia incluso donne a cui sono stati prescritti antiepilettici per altre indicazioni, un report precedente *(Holmes LB et al. N Engl J Med 2001;344:1132-8)* ha suggerito che il rischio di malformazioni nella prole è simile a quella dei figli di donne che assumono antiepilettici per l'epilessia.

Nell'editoriale che accompagna l'articolo, vengono riportati alcuni limiti dello studio. Prima di tutto il fatto che si tratta di uno studio osservazionale (non randomizzato) che ha coinvolto una popolazione selezionata. Tuttavia, uno studio randomizzato porrebbe quesiti etici e pratici. È possibile che la selezione di farmaci antiepilettici possa essere associata a fattori che indipendentemente siano predittivi sullo scarso sviluppo cognitivo.
Inoltre, viene sottolineato che lo studio non comprende un gruppo di controllo di non esposti ad antiepilettici, insieme alla non ampia numerosità della popolazione inclusa.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanaziato dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke e dalla United Kingdom Epilepsy Research Foundation. Alcuni autori hanno dichiarato di avere ricevuto in passato finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: gravidanza, antiepilettici, studio di coorte prospettico.

Riferimento bibliografico
Meador KJ e. al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009; 360: 1597-605.
Tomson T. Which drug for the pregnant woman with epilepsy? N Engl J Med 2009; 360: 1667-9.

La gestione clinica delle donne con epilessia - revisione sistematica delle evidenze relative alla gravidanza: teratogenesi ed esiti perinatali

Rapporto dei comitati *Quality Standards Subcommittee* e *Therapeutics and Technology Subcommittee* delle Società Scientifiche *American Academy of Neurology* ed *American Epilepsy Society*

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

L'obiettivo della revisione è stato quello di riesaminare le evidenze sulla gestione clinica delle donne con epilessia durante la gravidanza, proponendosi di rispondere ai seguenti quesiti:

1. Qual è il rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM) associato ad esposizione intrauterina a farmaci antiepilettici (AE) nei nati da donne affette da epilessia?
2. Qual è il rischio di esiti avversi a lungo termine di tipo cognitivo in bambini nati da donne affette da epilessia?
3. Qual è il rischio di morte, basso peso alla nascita e basso indice di Apgar nei nati da donne affette da epilessia?

L'American Academy of Neurology (AAN) ha costituito un comitato di esperti in ostetricia e teratologia, insieme ad epilettologi, neurologi, farmacisti con esperienza sulle terapie farmacologiche dell'epilessia. È stata effettuata una revisione sistematica degli articoli rilevanti pubblicati tra il gennaio 1985 ed il giugno 2007 (febbraio 2008, per alcuni argomenti), utilizzando le banche dati MEDLINE, MEDLINE-In-Process, Current Contents, Biologic Abstracts, BIOSIS

previews. La ricerca è stata circoscritta ad articoli in qualsiasi lingua ma che avessero l'abstract in inglese.
Le MCM sono state definite come anomalie strutturali di rilevanza medica, chirurgica o estetica. Nell'analisi statistica non sono state incluse le malformazioni minori, quali il dimorfismo facciale.
Sono stati selezionati 876 articoli, di cui 285 rilevanti per la revisione completa. Quattro sotto-comitati di esperti hanno suddiviso gli articoli sulla base di differenti quesiti clinici che sono stati esaminati per la redazione di svariati rapporti.
In particolare, per la presente revisione sono stati analizzati 52 articoli rilevanti che sono stati classificati per il rischio di bias utilizzando i criteri della AAN.

Il contributo dell'epilessia materna al rischio di MCM non è stato considerato specificatamente in questa revisione, poiché le evidenze a riguardo sono poco chiare ed il rischio, ammesso che esista, sembrerebbe comunque molto basso. L'analisi è stata quindi rivolta alla valutazione del rischio di MCM dovuto all'impiego di AE durante il primo trimestre di gravidanza, includendo soltanto gli articoli dove il gruppo controllo fosse costituito da pazienti epilettiche non trattate farmacologicamente. Sono stati esclusi dall'analisi sulle MCM gli studi sulle donne che assumevano AE per indicazioni terapeutiche diverse dall'epilessia.

Le conclusioni cui è giunta la revisione sistematica, in relazione ai quesiti sopra citati, sono state le seguenti:

1. Malformazioni Congenite Maggiori

- Il trattamento farmacologico dell'epilessia durante il primo trimestre di gravidanza aumenta il rischio di MCM rispetto al non trattamento, ma non è possibile determinare se tale rischio sia attribuibile a tutti gli AE o solo ad alcuni principi attivi.
- Rispetto al non trattamento, l'uso di valproato in politerapia aumenta con alta probabilità il rischio di MCM; è possibile che il rischio aumenti anche quando il farmaco venga impiegato in monoterapia. La carbamazepina non sembrerebbe invece incrementare in modo significativo le MCM. Non esistono dati sufficienti per definire la possibile teratogenicità degli antiepilettici, inclusi lamotrigina o fenitoina.
- Rispetto alla politerapia con altri AE, l'uso di valproato in politerapia durante il primo trimestre di gravidanza aumenta significativamente il rischio di MCM. Il farmaco utilizzato in monoterapia incrementa il rischio di MCM se confrontato alla carbamazepina. Il contributo del valproato sull'insorgenza di MCM sembrerebbe essere maggiore a quello di fenitoina o di lamotrigina, sebbene ciò non sia stato accertato.
- È altamente probabile che la politerapia di AE durante il primo trimestre di gravidanza contribuisca più della monoterapia allo sviluppo di MCM.
- La relazione tra uso di valproato o lamotrigina ed il rischio di MCM è di tipo dose-dipendente.
- Sono state individuate le seguenti associazioni specifiche tra alcuni tipi di MCM ed esposizione intrauterina a distinti AE: 1) fenitoina e rischio di palatoschisi; 2) carbamazepina e rischio di palatoschisi posteriore; 3) valproato e rischio di difetti del tubo neurale e deformità del volto (correlazione altamente probabile); 4) fenobarbital e rischio di malformazioni cardiache (correlazione altamente probabile).

2. Teratogenesi cognitiva

- La funzione cognitiva non sembrerebbe alterarsi nella prole di pazienti epilettiche non trattate.
- Non ci sono evidenze sufficienti a definire possibili deficit cognitivi in bambini esposti in utero ad AE in generale.
- Dall'analisi dei singoli principi attivi confrontati al non trattamento, è risultato che la carbamazepina non riduce la funzione cognitiva, la fenitoina sembrerebbe ridurla, mentre il fenobarbital provocherebbe disturbi cognitivi soprattutto nei bambini di sesso maschile.
- Rispetto al non trattamento o alla terapia con carbamazepina o fenitoina, il valproato riduce con alta probabilità la funzione cognitiva.

3. Esiti perinatali

- I bambini di donne epilettiche trattate con AE hanno un aumento del rischio di basso peso alla nascita di circa due volte superiore alla frequenza attesa e di avere un punteggio Apgar ad 1 minuto <7 di circa di due volte superiore alla frequenza attesa.
- Non esistono evidenze di incremento del rischio di morte perinatale.
- Per mancanza di dati adeguati, non possono essere tratte conclusioni su altri esiti perinatali, quali ritardo di crescita intrauterina, distress respiratorio, ricovero in unità di terapia intensiva neonatale.

Raccomandazioni

- Se possibile, nel primo trimestre di gravidanza l'uso di valproato dovrebbe essere evitato sia in monoterapia (rispetto a carbamazepina, fenitoina o lamotrigina) o in generale come componente di una politerapia al fine di ridurre il rischio di MCM.
- Se possibile, nel primo trimestre di gravidanza sarebbe preferibile l'impiego di farmaci AE in monoterapia piuttosto che in politerapia.
- Se possibile, dovrebbe essere evitato l'uso di valproato, fenitoina o fenobarbital per tutta la gravidanza al fine di prevenire il rischio di deficit cognitivi del bambino.
- La stratificazione del rischio della gravidanza dovrebbe considerare che la prole di donne affette da epilessia trattate farmacologicamente comporta, con alta probabilità, un aumento del rischio di basso peso alla nascita e di avere un punteggio Apgar ad 1 minuto <7.

Sebbene molte delle raccomandazioni riferite nel presente rapporto suggeriscano di ridurre al minimo l'impiego di AE durante la gravidanza, per molte pazienti affette da epilessia la sospensione dei farmaci non è l'opzione più sicura.
Una valida alternativa consiste nello switch a terapie farmacologiche con minore potenziale teratogeno del valproato, sebbene per la maggior parte degli AE, soprattutto quelli più nuovi, esistano poche informazioni sul rischio teratogeno assoluto.
La sostituzione del valproato con un altro antiepilettico dovrebbe comunque essere programmata ed effettuata prima della gravidanza, poiché la sua teratogenicità si manifesta molto precocemente.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere ricevuto compensi economici per collaborazioni con diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: antiepilettici, teratogenesi/esiti perinatali, revisione sistematica.

Riferimento bibliografico

Harden CL et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 2009; in press [doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a6b312].

La supplementazione di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale: un aggiornamento delle evidenze per il U.S. *Preventive Services Task Force* (USPSTF)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Le ultime raccomandazioni dell'USPSTF sull'impiego dell'acido folico nelle donne in età fertile per la riduzione del rischio di difetti del tubo neurale (DTN) nella prole risalgono al 1996. La presente revisione ha aggiornato le evidenze relative alla supplementazione di acido folico in donne in età fertile.

È stata eseguita una ricerca sistematica in MEDLINE di articoli in lingua inglese pubblicati tra gennaio 1995 e dicembre 2008. Ulteriori studi sono stati ricercati nel *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Sono stati selezionati gli studi randomizzati e controllati, di caso-controllo, di coorte e le revisioni sistematiche, nei quali erano stati descritti l'effetto complessivo sulla riduzione dei DTN o un effetto nocivo associato all'uso di acido folico. Sono stati esclusi gli studi che non fornivano nuove evidenze rispetto alla revisione del 1996; quelli in cui non sono stati riportati dati sui DTN o sui danni associati alla supplementazione di acido folico; quelli che non hanno descritto gli effetti della supplementazione separatamente da quelli della dieta; le lettere, gli editoriali o le revisioni non sistematiche; gli studi su popolazioni speciali o ad alto rischio, condotti in un paese o su una popolazione con diffusa malnutrizione oppure non generalizzabile agli Stati Uniti.

Nelle donne in età fertile la supplementazione di acido folico riduce il rischio di DTN?
Nel complesso, gli studi selezionati forniscono evidenze coerenti sul fatto che la supplementazione di acido folico nel periodo intorno al concepimento riduce il rischio dei DTN nei nascituri.

Queste evidenze sono fornite da 4 studi: 1 di coorte, 2 di caso-contollo e 1 metanalisi, di discreta o buona qualità. In tre studi i benefici sono statisticamente significativi mentre in uno non lo sono. Lo studio di coorte e la metanalisi riportano, inoltre, una riduzione delle anomalie congenite cardiache associate all'uso di supplementi di acido folico multivitaminici.
Nello studio di coorte (*Czeizel et al. Bird Defects Res A Clin Mol Teratol 2004; 70: 853-61*), 3056 donne reclutate dal *Hungarian Preconception Service* hanno ricevuto supplementazioni di acido folico 0,8 mg/die a partire dal mese precedente il programmato concepimento; 3056 donne che non hanno ricevuto supplementazione, ma omogenee con le prime per le variabili socio-demografiche, costituivano il controllo. Nei due gruppi sono stati riportati, rispettivamente, 1 e 9 DTN. Lo studio è stato giudicato di discreta qualità, poiché, rispetto a quelle di controllo, le donne che hanno ricevuto la supplementazione hanno avuto una maggiore probabilità di avere anomalie congenite o per una storia familiare di anomalie congenite; inoltre, in queste l'esposizione all'acido folico è stata valutata più precocemente. Infine, benché la differenza sia stata giudicata statisticamente significativa dopo aggiustamento per una serie di variabili (ad es. disordini cronici della madre), gli autori della revisione hanno espresso poca fiducia su questo aspetto, dato il basso numero di eventi riportato.

I due studi caso-controllo, sono stati condotti in California (*Shaw et al. Epidemiology 1995; 6: 219-26*) e in South Carolina (*Thompson et al. Ann Epidemiol 2003; 13: 412-18*), rispettivamente. Nel primo, gli autori hanno riportato un OR di 0,65 (CI 95% 0,45-0,94) nel caso di un qualsiasi uso di supplementi di acido folico nei 3 mesi precedenti il concepimento e un OR di 0,60 (CI 95%, 0,46-0,79) nel caso di supplementazione nei 3 mesi successivi al concepimento. Nel secondo, gli autori hanno riportano un OR di 0,55 (CI 95% 0,25-1,22) nel caso di un uso regolare (almeno 3 volte/settimana) e un OR di 0,92 (CI 95% 0,55-1,55) nel caso di qualsiasi uso di supplementi contenenti acido folico, ma in entrambi i casi gli esiti non sono stati significativi. Il primo studio è stato giudicato di buona qualità, il secondo di discreta qualità per le ridotte dimensioni, le differenze nell'accertamento degli esiti e delle percentuali di risposta tra i casi e i controlli. In entrambi gli studi è stato difficile valutare accuratamente la dose e la frequenza di assunzione dei supplementi a causa dell'affidabilità dei dati riferiti dagli stessi partecipanti e della variabilità della composizione dei supplementi.

La metanalisi (*Goh et al. J Obstet Gynaecol Can 2006; 28: 680-89*) sull'uso di multivitaminici pre- o post-concepimento e le malformazioni congenite mostra che i preparati multivitaminici contenenti acido folico esercitano un effetto protettivo nei confronti dei DTN, con un OR di 0,67 (CI 95%, 0,58-0,77) negli studi caso-controllo, di 0,52 (CI 95%, 0,39-0,69) in quelli randomizzati e controllati e in quelli di coorte. Inoltre, rileva un effetto significativo dei preparati miltivitaminici contenenti acido folico sui difetti congeniti degli arti, ma nessun effetto consistente sulle schisi

orofacciali o sulle anomalie congenite del tratto urinario. La metanalisi è stata giudicata di discreta qualità, poiché gli autori non hanno coinvolto ulteriori fonti di informazione per identificare potenziali evidenze aggiuntive non rintracciate in letteratura e non hanno descritto una valutazione standardizzata della metodologia dello studio.

Nelle donne in età fertile la supplementazione di acido folico aumenta il rischio di un qualsiasi esito dannoso per la donna o per la prole?
Dalla ricerca non sono emersi studi che dimostrano un'associazione tra la supplementazione di acido folico e le gravidanze gemellari o il mascheramento, potenzialmente pericoloso, del deficit di vitamina B_{12}.

In uno studio di coorte retrospettivo (176.042 donne che hanno partorito in Norvegia tra dicembre 1998 e dicembre 2001) è stata analizzata l'associazione tra il rischio di gravidanze gemellari e la storia di supplementazioni di multivitaminici o di acido folico prima o durante la gravidanza (*Vollset et al. Epidemiology 2005; 16: 201-05*). Dopo aggiustamento per età e analogia tra i gruppi, l'OR riportato di 1,59 (CI 95%, 1,41-1,78) per il parto gemellare dopo supplementazione di acido folico prima del concepimento. Tuttavia, l'analisi di un sottogruppo di donne che non hanno fatto ricorse alla fertilizzazione in vitro (FIV; il 24% delle donne che si sono sottoposte a FIV hanno riportato di aver fatto ricorso alla supplementazione), il rischio di gravidanze gemellari è risultato più basso e non significativo (OR 1,13 [CI 95%, 0,45-0,94]). Infine, tenendo conto sia di una sottovalutazione pari al 45% sull'uso di supplementi basato sui dati riferiti dalle partecipanti e di una stima del 12,7% di gravidanze da FIV non riportate, il valore di OR è sceso a 1,02, valore non significativamente maggiore rispetto alle donne che non hanno assunto acido folico (CI 95%, 0,85-1,24).

Le nuove evidenze osservazionali supportano le precedenti ottenute da studi randomizzati e controllati. I supplementi contenenti acido folico riducono il rischio di difetti del tubo neurale nei nascituri.
Gli interventi sulla fertilità potrebbero essere un fattore di confondimento nella valutazione dell'associazione tra l'uso di acido folico e le gravidanze gemellari.

Limiti dello studio: 1) l'aver focalizzato la ricerca agli studi sui DTN, non fornisce una visione comprensiva di come i supplementi contenenti acido folico possano prevenire altre anomalie congenite; 2) non sono state revisionate le evidenze relative all'aumento dell'assunzione con la dieta di acido folico; 3) non è stata realizzata una revisione sistematica delle evidenze su come l'effetto della supplementazione possa differire tra gruppi etnici e tra gruppi con differenze genetiche capaci di interferire con il metabolismo dell'acido folico.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: difetti del tubo neurale, supplementazione di acido folico, revisione sistematica.

Riferimento bibliografico
Wolff T et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; 150: 632-39.

Cetuximab e chemioterapia come trattamento iniziale del cancro colorettale metastatico

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Il cancro colorettale rappresenta il terzo tumore più frequente nel mondo e circa il 25% dei pazienti mostra metastasi, già presenti nel 40-50% dei casi alla diagnosi. Il trattamento farmacologico standard di prima scelta comprende fluorouracile con leucovorina e irinotecan o oxaliplatino, da solo o in associazione a bevacizumab.
Cetuximab (*), anticorpo monoclonale immunoglobulina G1 contro il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), si è dimostrato efficace in pazienti con cancro colorettale metastatico in combinazione con irinotecan o da solo nei casi non responsivi all'irinotecan.
Non esistono marker biologici predittivi di responsività del tumore al cetuximab, ma l'analisi delle mutazioni del gene KRAS, che codifica per una proteina G coinvolta nella cascata di trasduzione intracellulare di EGFR, sembra promettente: evidenze crescenti indicano, infatti, che la mutazione di KRAS è associata ad inefficacia terapeutica del cetuximab.

Lo studio multicentrico di fase III, in aperto si colloca in quest'ambito con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di irinotecan, fluorouracile e leucovirina (FOLFIRI) in associazione a cetuximab rispetto al FOLFIRI da solo, somministrati ogni 14 giorni, nel trattamento iniziale del cancro colorettale metastatico. Inoltre è stata condotta un'analisi retrospettiva sull'influenza dello status di mutazione di KRAS nei confronti dell'outcome.

Rappresentavano criteri di inclusione allo studio: età ≥18 anni, adenocarcinoma del colon o del retto istologicamente confermato, primo riscontro di malattia metastatica non resecabile chirurgicamente, conferma immunoistochimica di espressione tumorale di EGFR, performance status con punteggio di 2 o meno in base all'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), funzionalità ematologica, epatica e renale nella norma.
I pazienti sono stati randomizzati nei due gruppi di trattamento secondo un rapporto 1:1.

End point primario era il tempo di sopravvivenza libera da progressione della malattia, definito come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la progressione della malattia o la morte per altre cause entro 60 giorni dall'ultima valutazione del tumore o dalla randomizzazione.
End point secondari includevano il tempo di sopravvivenza totale, la percentuale della migliore responsività complessiva e la sicurezza.
End point dell'analisi retrospettiva era l'associazione tra il tempo libero da progressione di malattia, il tempo complessivo di sopravvivenza e la percentuale di responsività con lo status di mutazione di KRAS.

Il giorno 1 di ogni 14 giorni, i pazienti del gruppo FOLFIRI hanno ricevuto un'infusione di 30-90 minuti di irinotecan alla dose di 180 mg/m^2 superficie corporea; un'infusione di 120 minuti di leucovorina racemica o L-leucovorina alla dose di 400 o 200 mg/m^2; fluorouracile in un unico bolo di 400 mg/m^2 seguito da un'infusione continua per 46 ore alla dose di 2400 mg/m^2.
I pazienti del gruppo cetuximab + FOLFIRI hanno ricevuto un'infusione iniziale di 120 minuti di cetuximab alla dose di 400 mg/m^2, seguita da un'infusione di 60 minuti di cetuximab alla dose di 250 mg/m^2 una volta a settimana; FOLFIRI è stato somministrato dopo la prima infusione di cetuximab il giorno 1 di ogni periodo.
Il trattamento è proseguito fino all'evidenza di progressione di malattia o all'insorgenza di effetti tossici non accettabili o all'interruzione volontaria dello studio.

I pazienti sono stati sottoposti a tomografia computerizzata o a risonanza magnetica ogni 8 settimane fino all'osservazione di progressione della malattia e si sono sottoposti a visite a cadenza trimestrale. L'analisi delle mutazioni del gene KRAS è stata eseguita mediante estrazione del DNA dalle biopsie tumorali seguita da amplificazione mediante PCR *(Polymerase Chain Reaction)*.

Su un totale di 1217 pazienti randomizzati nel periodo luglio 2004-novembre 2005, 1198 sono stati effettivamente trattati (n=599 in ciascuno gruppo). La durata media del follow-up è stata di 29.9 settimane nel gruppo cetuximab + FOLFIRI e di 29.4 settimane nel gruppo FOLFIRI. I due gruppi presentavano le stesse caratteristiche al basale, in particolare il 60.5% dei partecipanti era di sesso maschile, il 96.5% presentava un performance status ECOG di 0 o 1 e nel 60.2% dei casi il sito primitivo del tumore era stato il colon.

La progressione della malattia si è verificata in 298 pazienti del gruppo cetuximab + FOLFIRI vs 322 del gruppo FOLFIRI; rispetto a FOLFIRI da solo, cetuximab + FOLFIRI ha ridotto del 15% il rischio di progressione della malattia.
Il tempo medio di sopravvivenza libera di progressione di malattia è stato di 8.9 mesi con cetuximab + FOLFIRI e di 8 mesi con FOLFIRI da solo. Al 31 dicembre 2007 sono stati registrati 412 decessi nel gruppo cetuximab + FOLFIRI e 416 nel gruppo FOLFIRI.
Il tempo medio di sopravvivenza totale è stato 19.9 mesi nel gruppo cetuximab + FOLFIRI vs 18.6 mesi nel gruppo FOLFIRI. Una risposta completa o parziale si è verificata nel 46.9% dei pazienti nel gruppo cetuximab + FOLFIRI vs il 38.7% dei pazienti nel gruppo FOLFIRI.

L'analisi delle mutazioni di KRAS è stata eseguita in 540 pazienti: a fronte di 348 tumori (64.4%) risultati wild-type, 192 (35.6%) hanno mostrato KRAS mutato. In particolare, un maggior numero di tumori del gruppo FOLFIRI sono risultati wild-type rispetto a quelli del gruppo cetuximab + FOLFIRI.
L'associazione tra lo status di mutazione di KRAS e la sopravvivenza libera da progressione di malattia non è risultata significativa (p=0.07), così come l'associazione con la sopravvivenza complessiva (p=0.44). Una significativa interazione è stata invece dimostrata tra lo status di mutazione di KRAS e la responsività tumorale alla terapia (p=0.03). Il dato significativo è che l'hazard ratio per la sopravvivenza libera da progressione di malattia fra i pazienti con tumori KRAS wild-type è stato 0.68 nel gruppo cetuximab + FOLFIRI versus 1.07 nel gruppo FOLFIRI da solo.

L'incidenza complessiva degli eventi avversi di grado 3 e 4 è stata del 79.3% vs il 61% nel gruppo cetuximab + FOLFIRI e nel gruppo FOLFIRI, rispettivamente. Nel primo gruppo, rispetto al secondo, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni cutanee (19.7% versus 0.2%), di rash simil acne (16.2% versus 0.0%), di diarrea (15.7% versus 10.5%) e di reazioni correlate all'infusione (2.5% versus 0%). L'incidenza di eventi avversi seri correlati al trattamento è stata del 79.3% nel gruppo cetuximab + FOLFIRI vs il 61% nel gruppo FOLFIRI.

Alla luce dei risultati ottenuti, il trattamento iniziale del cancro colorettale metastatico con una combinazione di cetuximab + FOLFIRI, confrontato a FOLFIRI da solo, riduce il rischio di progressione di malattia del 15% (hazard ratio 0.85).
L'associazione con cetuximab, inoltre, aumenta la responsività del tumore del 10% circa. Questi effetti benefici del cetuximab si sono però dimostrati limitati ai pazienti con tumore KRAS wild-type.

(*) Cetuximab, classe H OSP1, è attualmente autorizzato per il trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type) in combinazione con chemioterapia; in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.
In combinazione con radioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

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

Parole chiave: cancro colorettale metastatico, cetuximab, chemioterapia (FOLFIRI), trial randomizzato in aperto.

Riferimento bibliografico

Van Cutsem E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17.

Cetuximab in combinazione a chemioterapia in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato: studio FLEX (First-Line Erbitux in lung cancer) in aperto, randomizzato di fase III

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

Il trattamento con cetuximab (*), un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), può potenzialmente aumentare la sopravvivenza di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato. I risultati di uno studio randomizzato di fase II condotto in questi pazienti (n=86), hanno suggerito un aumento delle percentuali di risposta e un miglioramento della sopravvivenza associati alla terapia con cisplatino e vinorelbina + cetuximab rispetto agli stessi chemioterapici da soli (*Rosell R et al. Ann Oncol 2008; 19: 362-9*).
Questo studio di fase III è stato disegnato con lo scopo di verificare un aumento del tempo di sopravvivenza complessivo con la combinazione chemioterapia + cetuximab in confronto alla sola chemioterapia come trattamento di prima linea in pazienti con NSCLC in stadio avanzato che esprime EGFR.

Lo studio multicentrico (155 centri di cui 7 in Italia), in aperto, ha arruolato pazienti con espressione di EGFR, *naive* per la chemioterapia, affetti da NSCLC in stadio avanzato. I soggetti sono stati stratificati in base a vari fattori tra cui l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0-1 *vs* 2) e allo stadio del tumore (IIIB con versamento pleurico maligno [wet IIIB] *vs* IV). Altri criteri di inclusione comprendevano: età ≥18 anni, performance status ECOG 0-2, funzionalità adeguata degli organi (midollo osseo, rene, fegato, cuore) e la presenza di almeno una lesione tumorale misurabile bidimensionalmente. Tra i criteri di esclusione vi erano la presenza di metastasi cerebrali, precedenti trattamenti con farmaci anti-EGFR o anticorpi monoclonali, intervento chirurgico maggiore nelle 4 settimane o irradiazione toracica nelle 12 settimane precedenti l'inizio dello studio, infezione attiva, gravidanza e neuropatia periferica sintomatica.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere chemioterapia in associazione a cetuximab o la sola chemioterapia. La chemioterapia consisteva in cisplatino 80 mg/m^2 per via endovenosa il giorno 1 e vinorelbina 25 mg/m^2 per via endovenosa i giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 3 settimane fino a 6 cicli. La dose di vinorelbina è stata ridotta da 30 mg/m^2 a 25 mg/m^2 da un emendamento del protocollo in seguito all'osservazione di neutropenia precoce di grado III e IV in entrambi i gruppi. Cetuximab è stato somministrato per via endovenosa ad una dose iniziale di 400 mg/m^2 per 2 ore il giorno 1 e, dal giorno 8 in poi, a una dose di 250 mg/m^2 per 1 ora a settimana e anche dopo la fine della chemioterapia fino alla progressione della patologia o all'insorgenza di tossicità inaccettabile.
La risposta tumorale è stata valutata tramite metodi di imaging (ad es. TAC) in accordo con i criteri WHO modificati, ad intervalli di 6 settimane dopo la randomizzazione fino alla progressione della patologia in entrambi i gruppi. Le visite di follow-up ogni 8 settimane sono state utilizzate per registrare qualsiasi ulteriore trattamento antitumorale e lo stato di sopravvivenza dopo la progressione della patologia.

L'end point primario era la sopravvivenza totale. Gli end point secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione della malattia, la migliore risposta totale, la qualità di vita e la sicurezza.

Il tempo di sopravvivenza complessivo è stato calcolato in mesi dalla data di randomizzazione alla data di morte. La sopravvivenza libera da progressione è stata misurata dal tempo di randomizzazione fino alla prima data in cui veniva osservata progressione della patologia confermata radiologicamente o alla data di morte per qualsiasi causa (quando il decesso è avvenuto prima della verifica programmata della progressione della patologia).
Il tempo al fallimento della terapia (analisi post-hoc) comprendeva i seguenti eventi: progressione della patologia (confermata radiologicamente o meno), abbandono dello studio a causa di tossicità, inizio di un altro trattamento antitumorale senza progressione documentata della patologia, ritiro del consenso informato e morte. La qualità di vita è stata valutata mediante i questionari EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 e EQ-5D.

Nel periodo ottobre 2004-gennaio 2006, 1125 pazienti sono stati randomizzati a ricevere la chemioterapia in associazione a cetuximab (n=557; età mediana 59 anni) o solo chemioterapia (n=568; età mediana 60 anni).
Il numero mediano di cicli di chemioterapia somministrati ai pazienti è stato di 4 e la durata mediana della chemioterapia è stata di 14 settimane. La dose mediana di cisplatino è stata di 25 mg/m^2 per settimana nel gruppo chemioterapia + cetuximab *vs* 24 mg/m^2 per settimana nel gruppo con solo chemioterapia; e la dose mediana di vinorelbina era 17 mg/m^2 per settimana in entrambi i gruppi.
Cetuximab è stato somministrato per una durata mediana di 18 settimane a una dose mediana di 236 mg/m^2 per settimana. Nel periodo di trattamento successivo alla fine dello studio, il numero di pazienti nel gruppo chemioterapia + cetuximab trattati con inibitori della tirosin chinasi diretti contro EGFR, è stato minore rispetto a quello del gruppo con solo chemioterapia (17% *vs* 27%). Il tempo mediano di follow-up è stato di 23.8 mesi in entrambi i gruppi.

Nella popolazione intention-to-treat, la sopravvivenza complessiva è stata significativamente maggiore nel gruppo chemioterapia + cetuximab rispetto la chemioterapia da sola (HR 0.871, 95% CI 0.762-0.996; p=0.044).
La sopravvivenza mediana complessiva è stata di 11.3 mesi nel gruppo chemioterapia + cetuximab rispetto a 10.1 mesi con la sola chemioterapia.
Il 47% e il 42% dei pazienti rispettivamente risultava in vita dopo 1 anno.

Nelle analisi per sottogruppi, cetuximab è stato associato ad un aumento significativo della sopravvivenza nei pazienti di razza bianca (HR 0.803; 95% CI 0.694–0.928; p=0.003), nel sesso femminile (HR 0.73; 95%CI 0.57-0.95), in quelli con stadio tumorale IV (HR 0.86; 95%CI 0.75-0.99) e nei soggetti con età <65 anni (HR 0.85; 95%CI 0.72-0.99). In quasi tutti gli altri sottogruppi è stato comunque osservato un aumento non significativo della sopravvivenza.

La combinazione della chemioterapia con cetuximab è risultata migliore della sola chemioterapia in termini di percentuale di risposta (complessiva: 36% vs 29%, p=0.01; completa 2% vs 1%; parziale 35% vs 28%). Il tempo di sopravvivenza libero da progressione non è risultato significativamente diverso nei due gruppi (HR 0.943, 95% CI 0.825–1.077; p=0.39).
Non sono state osservate differenze significative nella qualità di vita tra i due gruppi (dal 70% al basale a meno del 15% alla fine dello studio) ma questi risultati possono risentire del numero ridotto di questionari completati.
I profili di sicurezza delle combinazioni di trattamento in studio sono risultati coerenti con lo spettro noto degli eventi avversi dei singoli farmaci utilizzati. Nei pazienti trattati con chemioterapia + cetuximab sono stati più frequenti rash cutanei simil-acne di grado III (10% vs <1%; p=0.0001),

diarrea di grado III e IV (5% vs 2%; p=0.047) e reazioni associate all'infusione di grado III e IV (4% vs <1% p = 0.017). Tra i due gruppi non sono state rilevate differenze in termini di neutropenia e neutropenia febbrile di grado IV. Il tasso di eventi fatali associati al trattamento è stato simile tra i gruppi (3% vs 2%).

L'editoriale di accompagnamento allo studio, evidenzia che l'aumento della sopravvivenza (11.3 vs 10.1 mesi) osservato è degno di nota perché discorda dai risultati negativi ottenuti in studi che hanno valutato l'uso di inibitori della tirosin-chinasi dell'EGFR (erlotinib e gefinitib). La specificità unica, la farmacologia e il meccanismo d'azione di un anticorpo per tale recettore probabilmente spiegano questa efficacia.
Cetuximab potrebbe potenzialmente colmare un vuoto terapeutico per i pazienti con NSCLC avanzato, specialmente perché lo studio FLEX ha arruolato pazienti con tutti i sottotipi di NSCLC, compreso il carcinoma a cellule squamose, esclusi dagli studi con bevacizumab a causa della tossicità.

Comunque, il beneficio osservato sulla sopravvivenza è stato di entità limitata. Inoltre, lo studio ha riportato che cetuximab non aveva effetti sulla sopravvivenza libera da progressione.
Una selezione più rigorosa dei pazienti, in base a specifici marcatori in aggiunta all'espressione dell'EGFR, avrebbe forse prodotto un maggiore beneficio. Ad esempio il genotipo KRAS, un gene che codifica per una proteina compresa nelle vie di trasduzione del segnale associate all'EGFR, ha dimostrato di essere importante nell'efficacia di cetuximab in pazienti con carcinoma colorettale avanzato.
Quale dovrebbe essere il ruolo di cetuximab nel trattamento del NSCLC? Uno studio positivo nella neoplasia polmonare rappresenta un avanzamento rilevante e il trattamento è degno di considerazione, specialmente nei pazienti con carcinoma a cellule squamose che non sono candidati a bevacizumab. Inoltre questi protocolli di trattamento possono essere potenzialmente spostati verso le fasi precoci del NSCLC, caratterizzate da migliori prospettive di cura, con radiazioni e intervento chirurgico. In ogni caso, lo studio FLEX ha sottolineato la necessità di nuovi marcatori in grado di predire la sensibilità del paziente al trattamento con cetuximab. Ulteriori studi finalizzati alla valutazione di biomarker saranno rilevanti per cercare di comprendere esattamente quali pazienti potranno trarre il maggior beneficio dalle terapie. Inoltre, lo sviluppo di nuovi agenti target-specifici richiederà questo approccio più personalizzato alla terapia antineoplastica.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Merck KGaA, produttrice di cetuximab. Molti autori dichiarano di aver ricevuto compensi da questa e da altre aziende farmaceutiche per attività di consulenza. Due autori sono impiegati di Merck KGaA.
Gli autori dell'editoriale dichiarano di aver avuto finanziamenti per la ricerca e compensi per attività di consulenza da diverse aziende farmaceutiche. Uno dei due autori ha ricevuto compensi anche da Merck e Merck-Serono.

(*) Cetuximab, classe H OSP1, è attualmente autorizzato per il trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type) in combinazione con chemioterapia; in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.
In combinazione con radioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

Parole chiave: chemioterapia + cetuximab, NSCLC, studio fase III in aperto.

Riferimenti bibliografici
Pirker R et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open label randomised phase III trial. Lancet 2009; 373: 1525-31.
Herbst RS, Hirsch FR. Patient selection criteria and the FLEX Study. Lancet 2009; 373: 1497-8.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.
È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311
sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

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) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	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 Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

DISCLAMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.
Nulla su **http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php**, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.
Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.
Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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