

This is the author's manuscript

Original Citation:



AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Supplementazione con alte dosi di vitamine B e declino cognitivo nella malattia di Alzheimer: l'Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS), un trial randomizzato e controllato

Availability: This version is available http://hdl.handle.net/2318/63180	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)



SIF – Farmaci in evidenza

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

Newsletter numero 24 del 01.11.2008

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

Sommario

- Un trial di 4 anni sull'uso del tiotropio nella COPD (Chronic Obstructive Pulmonary) Disease): lo studio UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)
- Exenatide 1 volta a settimana versus 2 volte al giorno per il trattamento del diabete di tipo 2: uno studio di non inferiorità randomizzato in aperto (The DURATION-1 Study Group)
- Rofecoxib ed eventi cardiovascolari: analisi finale dello studio APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx)
- o Profilassi continua vs episodica con amiodarone per la prevenzione della fibrillazione atriale
- o Cosa è successo alla polipillola?
- Vaccino per l'epatite B e rischio di demielinizzazione infiammatoria del Sistema Nervoso Centrale nell'infanzia
- Le donne sono maggiormente soggette alle ADR rispetto agli uomini
- Supplementazione con alte dosi di vitamine B e declino cognitivo nella malattia di Alzheimer: l'Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS), un trial randomizzato e controllato
- Gli interventi psicologici e farmacologici sono ugualmente efficaci nel trattamento dei disturbi depressivi dell'adulto? Una metanalisi di studi comparativi

Dispositivi medici in evidenza

- Stent medicati o metallici per infarto miocardico acuto
- o Filtri per vena cava inferiore (filtri IVC) nei pazienti pediatrici: uno studio prospettico osservazionale
- Variabilità nell'uso di cateteri per emodialisi dovuta a etnia, sesso e distribuzione geografica: risultati del progetto sulle misure di risposta clinica nelle patologie renali terminali (ESRD, *End-Stage Renal Disease*)
- o Studio clinico randomizzato sulla riparazione dell'ernia inguinale con reti leggere rivestite in titanio rispetto a reti standard in polipropilene

Un trial di 4 anni sull'uso del tiotropio nella COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*): lo studio UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*)

A cura della Dott.ssa Lorenza Rattazzi

Il tiotropio è un farmaco anticolinergico che, utilizzato per via inalatoria in singola dose giornaliera, determina un miglioramento dei parametri respiratori nella COPD per almeno 24 h. Studi della durata da 6 settimane a 12 mesi hanno mostrato che l'assunzione di tiotropio migliora la tolleranza all'esercizio, la qualità della vita, la frequenza della dispnea e delle riacutizzazioni.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, condotto in 490 centri in 37 paesi tra il Gennaio 2003 e il Febbraio 2008, ha valutato gli effetti a lungo termine della terapia con tiotropio.

5993 pazienti affetti da COPD da moderata a molto severa sono stati randomizzati a ricevere tiotropio (n=2986) o placebo (n=3006). Durante il trial era permesso l'uso di tutti i farmaci respiratori tranne altri anticolinergici per via inalatoria. I criteri di inclusione erano: età \geq 40 anni, un consumo di sigarette di almeno 10 pacchetti/anno, FEV $_1$ \leq 70% del valore previsto in seguito all'assunzione di un broncodilatatore e FEV $_1$ \leq 70% della FVC. I criteri di esclusione sono stati: storia di asma, esacerbazione di COPD o infezione respiratoria entro 4 settimane prima dello screening, storia di resezione polmonare, uso di ossigeno \geq 12 h/die e la presenza di una malattia concomitante che precludesse la partecipazione allo studio o interferisse con i risultati.

Gli end point coprimari sono stati: la velocità annua di declino del FEV₁ medio prima dell'uso del farmaco in studio e dopo la sua utilizzazione a partire dal giorno 30 fino al completamento dello studio. Gli end point secondari sono stati: la velocità di declino della FVC media e della SVC; la qualità della vita, misurata attraverso il punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); la riacutizzazione della COPD, definita come aumento o comparsa di più di un sintomo respiratorio (tosse, escreato, escreato purulento, dispnea) di durata ≥ 3 giorni e con necessità di trattamento con antibiotici o corticosteroidi sistemici e le relative ospedalizzazioni; la frequenza di morte per qualsiasi causa e per insufficienza respiratoria.

I pazienti hanno ricevuto tiotropio 18 μg o placebo una volta al giorno, mediante il dispositivo *HandiHaler inhalation* (Boehringer Ingelheim). Dopo la randomizzazione, i pazienti sono stati visitati al mese 1, 3 e successivamente ogni 3 mesi per tutto il periodo dello studio, che è stato di 4 anni. La spirometria è stata eseguita durante la visita al mese 1, successivamente ogni 6 mesi e all'ultima visita (30 giorni dalla fine dello studio). Al termine del trial a tutti i pazienti è stato chiesto di assumere 40 μg di ipratropio 4 volte al giorno e di tornare dopo 30 giorni per un controllo.

Il 73% (n=4383) dei pazienti ha completato 2 anni di studio, il 65% (n=3891) 3 anni e il 60% (n=3569) almeno 45 mesi; un maggior numero di pazienti del gruppo placebo (44,6%) rispetto al gruppo tiotropio (36,2%, p<0,001) non ha completato i 45 mesi. La causa maggiore dell'abbandono del trattamento è stata la comparsa di eventi avversi.

Le caratteristiche di base e l'uso di farmaci respiratori al momento del reclutamento erano simili nei 2 gruppi, in particolare il valore medio di FEV_1 dopo broncodilatazione era di 1,32±0,44 litri (48% del valore previsto), l'età media era di 65±8 anni, il 75% erano maschi, il 30% fumatori e >90% assumevano farmaci respiratori (anticolinergici, β_2 -agonisti, corticosteroidi, teofillina, mucolitici, antagonisti dei recettori leucotrienici e ossigeno).

Nel gruppo tiotropio il valore medio di FEV₁ prima e dopo broncodilatazione ha mostrato, rispetto al gruppo placebo, un miglioramento significativo che si è mantenuto durante lo studio a tutte le visite successive la randomizzazione (87 vs 103 ml prima della broncodilatazione, 47 vs 65 ml dopo la broncodilatazione; p<0,001). Non ci sono state differenze significative tra i 2 gruppi nella velocità di declino del FEV₁ medio né prima né dopo broncodilatazione, dal giorno 30 alla fine del

trattamento. Differenze significative a favore del tiotropio sono state osservate per le variazioni medie assolute nel punteggio totale SGRQ (2,3-3,3 unità; *P*<0,001), sebbene queste differenze fossero <4 unità e pertanto non ritenute clinicamente rilevanti. Ciò nonostante, un maggior numero di pazienti del gruppo tiotropio, rispetto al gruppo placebo, ha mostrato un miglioramento ≥4 unità: ad 1 anno (49% vs 41%; p<0,001), a 2 anni (48% vs 39%; p<0,001), a 3 anni (46% vs 37%; p<0,001) ed a 4 anni (45% vs 36%; p<0,001). A 4 anni e 30 giorni dalla randomizzazione, l'uso del tiotropio è stato associato ad un ridotto rischio di riacutizzazione, di relativa ospedalizzazione (<50% dei pazienti) e di insufficienza respiratoria. Il tempo mediano di prima riacutizzazione è stato 16,7 mesi (95% CI, 14,9-17,9) nel gruppo tiotropio e 12,5 mesi (95% CI, 11,5-13,8) in quello placebo. Durante il periodo di 4 anni e 30 giorni, 941 pazienti sono deceduti: 14,9% trattati con tiotropio e 16,5% del gruppo placebo (HR 0,89; 95% CI, 0,79-1,02).

Gli eventi avversi (tra i più comuni, riacutizzazione della COPD, polmonite e dispnea) sono stati riportati nel 92,6% dei pazienti trattati con tiotropio e nel 92,3% del placebo. L'incidenza di eventi avversi gravi (di natura cardiaca e respiratoria, riportati da più dell'1% dei pazienti di entrambi i gruppi) è stata minore nel gruppo tiotropio rispetto al placebo.

In questo studio, il declino della funzione polmonare è stato in media 30 ml/anno prima della broncodilatazione e 41 ml/anno dopo la broncodilatazione in entrambi i gruppi dello studio, una variazione che è minore di quella emersa da qualsiasi studio precedente. Le possibili spiegazioni per queste discrepanze sono: la possibilità di utilizzare altre terapie respiratorie, tranne anticolinergici, che potrebbero avere contribuito al minore declino di FEV₁; una maggiore percentuale di pazienti si sono astenuti dal fumo, con conseguente minore declino di FEV₁; altri fattori, quali differenze nel disegno dello studio, la selezione dei pazienti e fattori regionali, che potrebbero spiegare queste discrepanze.

In conclusione, in pazienti con COPD il trattamento con tiotropio è stato associato a miglioramenti della funzione polmonare, della qualità della vita, della riacutizzazione e della relativa ospedalizzazione durante i 4 anni dello studio, ma non riduce significativamente la velocità di declino di FEV₁. Inoltre, il tiotropio riduce la morbidità respiratoria e cardiaca.

L'editoriale di accompagnamento, sottolinea come lo studio UPLIFT affronti la possibilità di utilizzare come end point il FEV₁. Tuttavia, ci sono sempre maggiori evidenze del fatto che FEV₁ da solo, sebbene importante, non colga e non esprima l'eterogeneità della COPD. Come conseguenza del riconoscimento di questa eterogeneità, è stata sviluppata una nuova classe di sistemi di classificazione, come il BODE index che valuta il BMI, il grado di ostruzione delle vie aeree e di dispnea e la capacità di esercizio. In base a questi 4 parametri viene costruita una scala a 10 punti nella quale punteggi alti indicano un maggior rischio di morte. Accanto a ciò, si è cercato di definire sottogruppi omogenei di pazienti con COPD; per fare questo è chiaro che il FEV₁ da solo non è sufficiente e altre misure, ad es. cliniche, funzionali, radiologiche e genetiche, dovrebbero essere considerate.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Boehringer Ingelheim e Pfizer. Inoltre, gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: tiotropio, COPD, studio placebo-controllato.

Riferimenti bibliografici

Tashkin DP et al. A 4-year trial of tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2008; 359: 1543-54.

Reilly JJ COPD and declining FEV₁-Time to devide and conquer? N Engl J Med 2008; 359: 1616-18.

Exenatide 1 volta a settimana versus 2 volte al giorno per il trattamento del diabete di tipo 2: uno studio di non inferiorità randomizzato in aperto (*The DURATION-1 Study Group*) A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'exenatide è un incretino-mimetico che condivide con il GLP-1 (glucagon-like peptide 1) le proprietà glucoregolatorie ed è in grado di migliorare il controllo glicemico, con una graduale riduzione del peso corporeo, quando somministrato per via sottocutanea 2 volte al giorno in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

In trial clinici placebo-controllati, l'applicazione di questo regime posologico ha permesso di migliorare il controllo glicemico in pazienti che avevano un controllo subottimale con le terapie più comunemente usate (metformina, sulfaniluree e glitazoni). Tuttavia, questo farmaco, per le sue caratteristiche e per le attuali modalità di somministrazione, può risultare poco maneggevole. Infatti, richiede una doppia somministrazione giornaliera sottocutanea, non garantisce una attivazione continua del recettore di GLP-1 (GLP-1R) a cui si aggiunge l'incidenza di nausea, un effetto avverso comunemente associato a tutti gli agonisti di GLP-1R. Queste difficoltà potrebbero essere superate mediante l'utilizzo di agonisti GLP-1R long-acting, che raggiungono concentrazioni picco più lentamente e per un periodo più lungo, limitando il numero di somministrazioni e l'incidenza di nausea e rendendo più continuativo l'effetto terapeutico.

Per valutare se l'efficacia di una formulazione a rilascio prolungato di exenatide (in cui microsfere iniettabili di farmaco sono state complessate con un polimero biodegradabile [acido poli (D,L lattico-glicolico), comunemente utilizzato nelle suture assorbibili e nelle formulazioni farmaceutiche a rilascio prolungato] da somministrare 1 volta a settimana sia paragonabile a quella della formulazione giornaliera (2 volte/die), è stato condotto uno studio di non inferiorità di 30 settimane randomizzato in aperto.

Lo studio ha confrontato una formulazione a lento rilascio di exenatide 2 mg, somministrata 1 volta a settimana con una di 5 μ g/2 volte/die, aumentata a 10 μ g/2 volte/die dopo 28 giorni, in pazienti diabetici (HbA1c 8,3%, valore medio di glicemia a digiuno 9 mmol/L, peso 102 kg, durata del diabete 6,7 anni).

Sono stati arruolati 295 pazienti (il 90% dei quali ha completato lo studio) di età ≥16 anni, con diabete di tipo 2 trattato da almeno da 2 mesi, con HbA1c basale di 7,1-11%, glicemia a digiuno <16 mmol/L, BMI 25–45 kg/m² e sottoposti a modifica della dieta ed esercizio fisico o trattamento con metformina, una sulfanilurea, un glitazone od un'associazione di questi farmaci.

I pazienti dovevano avere un peso stabile (che non aveva subito variazioni >10% nei 6 mesi precedenti l'arruolamento) e non avere alterazioni significative dei test ematici. Sono stati esclusi i pazienti in trattamento con meglitinidi, inibitori dell'α-glucosidasi, insulina, farmaci dimagranti, corticosteroidi, farmaci noti per alterare la motilità gastrica o usati a scopo diagnostico; sono stati anche esclusi i pazienti con condizioni mediche clinicamente significative.

L'end point primario era la variazione dei livelli di HbA1c a 30 settimane. Gli end point secondari comprendevano: sicurezza e tollerabilità del trattamento, valutazione della glicemia a digiuno e post-prandiale, lipidemia e glucagone a digiuno, pressione arteriosa, farmacocinetica di exenatide, ed assorbimento di paracetamolo (per valutare lo svuotamento gastrico). È stata anche registrata la percentuale di pazienti che ha raggiunto concentrazioni di HbA1c \leq 7,0%, \leq 6,5%, \leq 6,0%; il titolo di autoanticorpi, il peso corporeo e la presenza/assenza di nausea.

A 30 settimane, i pazienti che avevano assunto exenatide 1 volta a settimana avevano mostrato una significativa variazione dei valori di HbA1c rispetto alla terapia giornaliera (-1.9 vs -1,5, CI 95% da -0,54% a -0,12%; p=0,0023). Una percentuale significativamente più elevata di pazienti trattati con la formulazione a lento rilascio ha raggiunto il target di HbA1c \leq 7% (77% vs 61% dei pazienti valutabili, p=0,0039). Quasi 2/3 dei pazienti entrati nello studio con valori di HbA1c >9% hanno raggiunto valori \leq 7%.

Sebbene entrambi i regimi terapeutici abbiamo determinato una significativa riduzione di HbA1c e del peso corporeo, l'exenatide somministrato 1 volta a settimana ha prodotto un miglior controllo glicemico rispetto alla formulazione giornaliera, con una differenza media di riduzione di HbA1c tra i 2 gruppi di 0,33% (CI 95% 0,54%-0,12%). La maggior riduzione di HbA1c registrata con il trattamento settimanale (1,9%) potrebbe essere in parte dovuta alla continua esposizione al farmaco, alla maggiore soppressione del glucagone a digiuno e conseguente riduzione della glicemia a digiuno.

In entrambi i bracci è stata riscontrata la presenza di anticorpi anti-exenatide, con titoli più elevati nel gruppo trattato con la formulazione settimanale, nel quale è stata registrata anche una maggiore incidenza di prurito.

La mancanza di un comparatore attivo come l'insulina limita tuttavia la potenza dello studio ed è quindi necessario prevedere ulteriori studi in cui la formulazione settimanale di exenatide venga confrontata con altre classi di antidiabetici per stabilire le potenziali differenze tra i vari approcci terapeutici. Inoltre, uno studio in aperto tende ad influenzare le aspettative dei pazienti e la conseguente aderenza alla terapia.

L'exenatide, somministrata 1 volta a settimana, ha determinato un miglior controllo glicemico rispetto alla formulazione somministrata 2 volte al giorno, senza un incremento del rischio di ipoglicemia e determinando una riduzione del peso corporeo simile.

Tuttavia, come precisa l'editoriale di riferimento, molti ipoglicemizzanti sono stati ritirati dal commercio od il loro impiego è diventato controverso nonostante gli iniziali risultati positivi.

Quindi, l'entusiasmo iniziale potrebbe virare allo scetticismo quando saranno sollevati i primi problemi relativi ad efficacia clinica e/o sicurezza

Ulteriori studi dovrebbero stabilire la persistenza degli effetti della terapia su variabili surrogate dopo le 30 settimane di trattamento con l'exenatide long-acting, così come sarebbe interessante un confronto diretto con liraglutide (non in commercio in Italia), un analogo di GLP-1 (Visbøll T. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16: 231-7), che possiede un'emivita più lunga (monosomministrazione giornaliera) rispetto alla formulazione classica di exenatide (2 somministrazioni giornaliere).

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Amylin Pharmaceuticals Inc ed Eli Lilly.

Parole chiave: exenatide, diabete mellito di tipo 2, studio di non inferiorità.

Riferimenti bibliografici

Drucker DJ et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008; 372: 1240-50.

Scheen AJ. Exenatide once weekly in type 2 diabetes. Lancet 2008; 372: 1197-8.

Rofecoxib ed eventi cardiovascolari: analisi finale dello studio APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx)

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

L'aumento del rischio cardiovascolare in associazione agli inibitori della COX-2 è stato evidenziato da numerosi trial clinici. Lo studio APPROVe ha valutato gli effetti della terapia a 3 anni con rofecoxib 25 mg/die nella prevenzione di recidive di polipi intestinali in soggetti con anamnesi positiva di adenoma colorettale. Nel Settembre 2004, il trial è stato sospeso per la comparsa di cardiotossicità nei pazienti che assumevano rofecoxib, evidenza che ha portato al ritiro mondiale del farmaco.

La prima analisi pubblicata dello studio APPROVe (*Bresalier RS et al. N Engl J Med. 2005; 352: 1092-102*) è stata contestata per la mancanza di dati relativi al follow-up e per la metodologia statistica, che non prendeva in considerazione il tempo di comparsa della cardiotossicità (in genere dopo almeno 18 mesi di terapia) e che presentava un errore nella parte analitica.

Il protocollo dello studio aveva inizialmente previsto un periodo di follow-up per la tossicità durante il trattamento e nei 14 giorni successivi alla sospensione della terapia. Per l'anno seguente venivano registrati solo gli eventi avversi gravi, ma non erano previsti controlli cardiologici sistematici. A seguito dell'evidenza di cardiotossicità da rofecoxib, nel periodo compreso tra agosto 2005 e marzo 2006, è stato effettuato un follow-up aggiuntivo di almeno 1 anno per tutti i partecipanti allo studio al fine di rilevare eventi cardiovascolari e cancro.

Nella presente analisi sono stati riportati i dati dell'estensione del follow-up del trial APPROVe con l'obiettivo di determinare la tossicità cardiovascolare del rofecoxib, i rischi dopo la sospensione della terapia e di quantificare il numero di pazienti già ad elevato rischio cardiovascolare in trattamento con il farmaco.

Lo studio APPROVe, multicentrico (compresi diversi centri di ricerca italiani), randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco ha reclutato 2587 pazienti in 108 centri, ampiamente distribuiti a livello internazionale, tra il 2000 ed il 2001. La durata prevista era di tre anni, ma lo studio è stato interrotto circa due mesi in anticipo a causa dell'ipotesi di cardiotossicità del rofecoxib.

Nel trial sono stati inclusi pazienti di età ≥40 anni con anamnesi positiva di adenoma intestinale, rimosso nelle 12 settimane antecedenti e che non avessero polipi confermati alla colonscopia. Sono stati esclusi i pazienti in terapia cronica con FANS o aspirina ad alte dosi, ipertensione non controllata (>165/95 mmHg), angina o insufficienza cardiaca congestizia, storia clinica di infarto miocardico, angioplastica coronarica o inserzione di bypass coronarico entro l'anno precedente, storia di stroke o TIA entro i 2 anni precedenti. Il follow-up esteso è stato effettuato mediante intervista telefonica. La presente analisi è stata focalizzata sulla valutazione dell'incidenza combinata di infarto miocardico e stroke non fatali e mortalità da cause cardiovascolari, emorragiche ed ignote [end point combinato APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration)]. È stato utilizzato il modello di regressione proporzionale di COX per calcolare gli end point in termini di Hazard Ratio (HR).

Sono stati ottenuti dati di follow-up esteso dopo il trattamento su esiti cardiovascolari per l'84% dei pazienti e sulla mortalità per il 95% dei soggetti reclutati nell'APPROVe. In totale, 59 soggetti hanno sperimentato un end point APTC nel gruppo dei trattati con rofecoxib e 34 nel gruppo placebo (HR 1,79; CI 95% 1,17-2,73; p=0,006). Dopo l'aggiustamento per alcune caratteristiche basali dei pazienti (età, sesso, uso di aspirina e rischio cardiovascolare), i valori di HR corrispondevano a 1,72 (1,13-2,62) per l'end point APTC, ad 1,94 (1,09-3,34) per l'infarto miocardico ed a 2,17 (0,98 - 4,80) per lo stroke. La differenza nei rischi cumulativi dell'end point APTC nel gruppo dei trattati con rofecoxib rispetto al placebo mostrava un incremento esponenziale ma non significativo nel tempo, raggiungendo il valore di 1,74% (0,47-3,01) a 36 mesi.

Nel primo anno successivo all'interruzione della terapia, non è stato evidenziato un incremento significativo dei rischi definiti dall'end point APTC. L'HR dell'end point combinato non si modificava nel tempo in maniera sostanziale.

I rischi relativi sono risultati in genere più alti nei soggetti trattati con rofecoxib con fattori di rischio cardiovascolari tipici, soprattutto il diabete, rispetto ai soggetti sani, anche di età più avanzata. I dati su questo punto non possono essere però ritenuti conclusivi.

Gli autori riconoscono alcune limitazioni dell'analisi. Le frequenze di eventi cardiovascolari erano troppo basse per riuscire a determinare gli effetti tra i vari sottogruppi di pazienti e l'evoluzione temporale del rischio. La partecipazione al follow-up cardiovascolare esteso è stata molto elevata, ma non ha coinvolto tutti i soggetti inclusi nello studio. Non è stato possibile reperire informazioni

sull'uso di aspirina ed altri FANS ed infine, considerato che l'analisi ha valutato la terapia a lungo termine con rofecoxib, è molto difficile estendere i risultati all'impiego di terapie a breve termine.

In conclusione, l'uso di rofecoxib è associato ad aumento delle frequenze di eventi APTC (infarto del miocardio, stroke e morte da cause vascolari). I dati dello studio sono compatibili con un incremento precoce del rischio, che persiste per un anno dopo l'interruzione della terapia.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato finanziato dalla Merck Research Laboratories.

Parole chiave: coxib, effetti cardiovascolari, RCT.

Riferimento bibliografico

Baron JA et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. Lancet. 2008; 13 [Epub ahead of print].

Profilassi continua vs episodica con amiodarone per la prevenzione della fibrillazione atriale

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Tra tutti gli antiaritmici, l'amiodarone presenta l'efficacia maggiore nella prevenzione della fibrillazione atriale ed è in grado di mantenere il ritmo sinusale nel 45%-70% dei pazienti durante un follow-up di 12-54 mesi (Singh BN et al. N Engl J Med 2005; 352: 1861-72). Sfortunatamente, l'amiodarone causa molti eventi avversi (non cardiaci) che sono maggiormente associati ad alte dosi di farmaco e a terapie croniche ma che non sembrano incrementare la mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca e ischemia cardiaca. La terapia a breve termine, tuttavia, potrebbe ridurre l'insorgenza di eventi avversi.

L'obiettivo del presente studio randomizzato e prospettico era confrontare gli eventi avversi maggiori associati ad un trattamento episodico con amiodarone rispetto ad un trattamento continuo.

Lo studio, un RCT non in cieco, della durata di 52 mesi (Dicembre 2002-Marzo 2007), è stato condotto in 7 centri olandesi, su un campione di 209 pazienti ambulatoriali affetti da fibrillazione atriale sintomatica persistente recidivante. La durata media del follow-up è stata di 1,5 anni, con una durata massima di 2,5 anni.

I pazienti venivano inclusi nello studio se manifestavano ricomparsa di fibrillazione atriale sintomatica persistente o di flutter atriale con una durata <1 anno, se avevano una frequenza cardiaca >75 battiti/min e se ricevevano una terapia con anticoagulanti orali da almeno 2 settimane. I pazienti venivano considerati sintomatici se mostravano sintomi quali palpitazioni, dispnea e affaticamento causati da fibrillazione o flutter atriali.

Dallo studio venivano esclusi pazienti con >3 recidive di fibrillazione atriale persistente nel corso degli ultimi 3 anni, in trattamento con amiodarone nei precedenti 3 mesi, con recidive di fibrillazione atriale nonostante la presenza di adeguati livelli di amiodarone, con scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV, con controindicazione per l'amiodarone, con storia di disfunzioni tiroidee, in trattamento concomitante con altri farmaci antiaritmici appartenenti alle classi I o III, con sindrome del seno malato nota, con blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado e con pacemaker.

I pazienti che, dopo essere stati trattati con amiodarone 600 mg/die per un periodo di 4 settimane, non avevano recuperato un ritmo sinusale venivano sottoposti ad una cardioversione elettrica. Successivamente, questi pazienti venivano randomizzati a uno dei due gruppi di trattamento con amiodarone, episodico o continuo.

In seguito alla cardioversione la dose di amiodarone veniva diminuita ad una dose di mantenimento pari a 200 mg/die. Nel gruppo in trattamento episodico, la terapia con amiodarone veniva sospesa 4

settimane dopo la randomizzazione. In caso di recidiva era programmata una nuova cardioversione e la terapia con amiodarone veniva iniziata un mese prima e proseguita per il mese successivo l'intervento. In tutti i pazienti randomizzati al gruppo in trattamento continuo, la terapia con amiodarone veniva proseguita costantemente.

I pazienti che manifestavano una recidiva in entrambi i gruppi venivano trattati nuovamente con amiodarone 600 mg/die per un periodo di 4 settimane, se la somma dei livelli ematici di amiodarone e del suo metabolita desetilamiodarone era <1 mg/l o se, per un periodo di 2 settimane, era <2 mg/l.

L'end point primario di tipo composito era costituito dagli eventi avversi maggiori correlati sia all'uso di amiodarone che alle patologie cardiache di base. Tali eventi comprendevano effetti cardiovascolari, ipertiroidismo e ipotiroidismo, tossicità polmonare ed epatica ed effetti dermatologici, oftalmici, neurologici e del tratto gastrointestinale. Gli eventi correlati a patologie cardiache di base erano: insufficienza cardiaca, complicanze tromboemboliche, sanguinamento, ischemia miocardiaca o infarto e morte. L'end point secondario era definito dalla mortalità da tutte le cause e dalle ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, incluse ospedalizzazioni per cardioversione elettrica, fibrillazione atriale e eventi maggiori correlati a patologie cardiache di base e all'uso di amiodarone.

In totale, 209 pazienti sono risultati eleggibili per l'analisi e sono stati randomizzati ad amiodarone in trattamento continuo (n=103) o episodico (n=106). Dopo un follow-up mediano di 2,1 anni, 51 pazienti (48%) in trattamento episodico rispetto a 64 (62%) in trattamento continuo avevano un ritmo sinusale (p=0,5). Sono stati registrati 85 casi (80%) di recidive di fibrillazione atriale nel gruppo in trattamento episodico rispetto ai 56 casi (54%) nel gruppo in trattamento continuo (p<0,01).

Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'end point primario composito tra i due gruppi (35% dei pazienti in trattamento episodico rispetto al 33% dei pazienti in trattamento continuo).

Sono state evidenziate differenze non statisticamente significative nell'incidenza degli eventi maggiori correlati all'uso di amiodarone (19% dei soggetti in trattamento episodico rispetto al 24% in trattamento continuo) e alla presenza di patologie cardiache di base (16% del gruppo in trattamento episodico vs il 9% in trattamento continuo).

La mortalità da tutte le cause e l'ospedalizzazione da eventi cardiovascolari sono risultate più frequenti tra i pazienti in trattamento episodico vs la terapia continua (53% vs 34%, p=0,02).

Secondo gli autori, lo studio presenta alcuni limiti quali dimensioni relativamente piccole del campione e periodo di follow-up abbastanza breve, disegno in aperto, end point primario basato su outcome di rilevanza clinica ampiamente variabile.

Lo studio non ha evidenziato alcuna differenza rispetto all'end point composito relativo all'amiodarone e agli eventi avversi cardiaci maggiori tra il gruppo randomizzato al trattamento episodico e quello in trattamento continuo. Tuttavia, i pazienti in trattamento episodico hanno mostrato un aumento significativo del tasso di recidiva di fibrillazione atriale, un tasso significativamente maggiore di mortalità da tutte le cause e di ospedalizzazione da eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti in trattamento continuo.

Conflitto d'interesse: uno degli autori ha dichiarato di avere ricevuto finanziamenti da Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim e Medtronic. Lo studio è stato supportato dalla Netherlands Heart Foundation e da Medtronic.

Parole chiave: amiodarone, fibrillazione atriale, RCT.

Riferimento bibliografico

Ahmed S et al, for the COVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation. JAMA 2008; 300: 1784-92.

Cosa è successo alla polipillola? A cura del Dott. Alessandro Oteri

Un recente articolo¹ pubblicato sul BMJ si è chiesto a che punto sia lo sviluppo della cosiddetta "polipillola", ossia l'associazione in una sola compressa di più principi attivi impiegati nella prevenzione cardiovascolare. Il primo studio che ha valutato gli esiti della somministrazione della polipillola in soggetti di età >55 anni, con una patologia cardiovascolare documentata, è una metanalisi² del 2003 condotta dal Wolfson Institute of Preventive Medicine di Londra.

La metanalisi² ha quantificato l'efficacia ed il profilo di sicurezza della nuova formulazione attraverso la valutazione di trial randomizzati e di studi di coorte, compresa una metanalisi di 15 studi sull'aspirina a basse dosi (50-125 mg/die). I dati valutati comprendevano oltre 750 trial, su un totale di 400.000 soggetti.

La singola pillola, definita "polipillola", conteneva aspirina (75 mg/die), una statina (per esempio atorvastatina 10 mg/die o simvastatina 40 mg/die), tre tipi di antipertensivi (un diuretico tiazidico, un β-bloccante ed un ACE-inibitore), ognuno ad una dose dimezzata rispetto a quella standard, acido folico (0,8 mg utile a ridurre i livelli serici di omocisteina). L'obiettivo di tale trattamento, riservato a pazienti con malattia cardiovascolare e con un'età >55 anni, era ridurre simultaneamente 4 fattori di rischio cardiovascolari (LDL, pressione arteriosa, omocisteina serica e funzione piastrinica).

Gli outcome della metanalisi erano la riduzione del tasso di eventi ischemici cardiaci e di stroke, gli anni di vita guadagnati e la prevalenza degli eventi avversi.

I risultati² hanno evidenziato che, modificando tutti e 4 i fattori di rischio considerati, il tasso di eventi ischemici cardiaci veniva ridotto dell'88% (84%-91%) e quello di stroke dell'80% (71%-87%). Inoltre, un terzo dei soggetti che avrebbero cominciato il trattamento con la polipillola a partire dal 55a anno di età avrebbe potuto ritardare di 11-12 anni la comparsa di attacchi cardiaci o stroke. Anche il profilo di sicurezza appariva favorevole, con un tasso di eventi avversi variabile tra l'8% ed il 15% in funzione della formulazione utilizzata, mentre, tra tutti i principi attivi, l'aspirina era il farmaco che poteva causare gli eventi avversi più gravi (principalmente di natura emorragica).

Contestualmente alla pubblicazione della metanalisi, l'editoriale di accompagnamento³ aveva indicato che il ricorso alla polipillola avrebbe potuto influenzare la patologia cardiovascolare in misura maggiore rispetto ad ogni altro intervento terapeutico. Inoltre, se tali dati si fossero rivelati corretti, nei soggetti con malattia vascolare, i benefici derivanti da tale approccio terapeutico avrebbero di gran lunga superato i rischi correlati al trattamento.

Oggi, a distanza di oltre 5 anni, ci si potrebbe aspettare che vari gruppi di ricerca siano in concorrenza per testare questa terapia innovativa¹. In realtà non è così ed i pochi trial clinici che sono stati pianificati in tal senso non sono ancora riusciti a confermare l'ipotesi iniziale. Per esempio, uno studio pilota pianificato dall'Università di Aukland (www.ctru.auckland.ac.nz/content/view/37/35) ha reclutato 400 pazienti provenienti da Australia, Nuova Zelanda, Brasile, India, Olanda, Gran Bretagna e Stati Uniti, randomizzati per 12 settimane ad una una polipillola contenente un antipertensivo, un ipolipemizzante e aspirina o a placebo. Tuttavia, poiché sono stati selezionati soltanto soggetti ad elevato rischio di attacchi cardiaci o di stroke, gli esiti non potranno essere generalizzati ad una popolazione più ampia¹.

È in corso un altro studio, pianificato all'ospedale Monte Sinai di New York, che prevede l'utilizzo di una variante della polipillola contenente aspirina, una statina, un ACE inibitore e un β -bloccante. L'obiettivo dello studio era valutare il miglioramento dell'aderenza alla terapia costituita da una singola pillola in soggetti che hanno già avuto un infarto del miocardio e testarne l'accessibilità anche nei paesi a basso reddito¹.

A questo proposito, è stato appena portato a termine un terzo studio⁴, condotto nell'Iran nordorientale, il cui obiettivo era testare gli effetti antipertensivi e ipolipemizzanti di una polipillola costituita da aspirina, una statina, un ACE-inibitore e un diuretico tiazidico. Si tratta di un RCT pilota su circa 500 uomini tra 50 e 79 anni e donne tra 55 e 79 anni dal cui esito dipenderà la pianificazione di un ulteriore studio con maggiore potere statistico. Il trial è stato condotto in un paese in via di sviluppo dove le condizioni della medicina preventiva non sono certo ideali⁴.

Parole chiave: polipillola, prevenzione cardiovascolare, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

- 1. Watts G. What happened to the polypill? BMJ 2008; 337: 786
- 2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003; 326:1419-24
- 3. Rodgers A. A cure for cardiovascular disease? BMJ 2003; 326: 1407-8.
- 4. Barth JH. News of polypill. BMJ 2008; 337: 948.

Vaccino per l'epatite B e rischio di demielinizzazione infiammatoria del Sistema Nervoso Centrale nell'infanzia

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

Le prime segnalazioni che hanno descritto un'associazione tra esposizione al vaccino ricombinante contro l'epatite B e sviluppo di patologie infiammatorie demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) non erano riferite solamente alla sclerosi multipla, ma anche a sindromi clinicamente isolate come encefalomielite acuta disseminata o mielite trasversa. Queste ultime patologie sono considerate conseguenti all'esposizione acuta al virus o all'antigene del vaccino con maggiore probabilità rispetto alla sclerosi multipla. Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici è stata condotta in pazienti adulti e ha valutato l'associazione fra il vaccino contro l'epatite B e un aumento della frequenza di sclerosi multipla confermata.

L'obiettivo di questo studio, caso-controllo basato sulla popolazione, era quello di valutare se l'esposizione al vaccino contro l'epatite B nell'infanzia aumentasse il rischio di un primo episodio di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC. Lo studio fa parte di un programma di ricerca finalizzato alla valutazione di fattori di rischio ambientali per lo sviluppo di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC. Uno studio precedente (*Mikaeloff Y et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 1176-82*) aveva valutato il rischio di insorgenza di sclerosi multipla nell'infanzia e non aveva evidenziato un'associazione con l'esposizione al vaccino per l'epatite B.

I casi descritti in questo studio sono stati selezionati tra i pazienti arruolati nella coorte neuropediatrica 'KIDSEP' in Francia. La popolazione finale comprendeva pazienti nati in Francia che avevano manifestato un primo episodio di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC tra il 1° Gennaio 1994 e il 31 Dicembre 2003 prima di compiere 16 anni. La definizione dei casi includeva episodi singoli in assenza di recidive durante il follow-up, ma anche pazienti con recidive durante le quali hanno ricevuto la diagnosi di sclerosi multipla. I controlli (12 per ciascun caso) sono stati selezionati random nella popolazione generale francese in base all'età (+/- 6 mesi rispetto al caso di riferimento), al sesso e alla area geografica di residenza. Ad ogni controllo è stata assegnata una "data indice" (data di insorgenza dei sintomi del primo episodio di demielinizzazione infiammatoria acuta del caso di riferimento) per valutare una possibile correlazione temporale con

le vaccinazioni precedenti. Casi e controlli hanno ricevuto una lettera che richiedeva la compilazione di un questionario. Tra i documenti richiesti era compreso un certificato relativo a tutte le vaccinazioni (in particolare quella contro l'epatite B) e informazioni sulla storia familiare di patologie autoimmuni e sull'abitudine al fumo nell'ambiente domestico da parte dei genitori prima della data indice.

Sono stati calcolati gli odds ratio (OR) dei primi episodi di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC associata alla vaccinazione contro l'epatite B effettuata nei 3 anni precedenti la data indice, utilizzando una regressione logistica condizionale per i dati "matched" caso-controllo. I soggetti non esposti al vaccino per l'epatite B fra la data di nascita e la data indice, sono stati utilizzati come gruppo di riferimento. L'analisi è stata estesa per un periodo di esposizione >3 anni dalla data indice. Analisi di sottogruppi hanno confrontato gli OR relativi ai soli casi di sclerosi multipla confermata e quelli relativi alle specifiche specialità di vaccino somministrate.

I casi inizialmente selezionati erano 403 dei quali 349 (86,6%) hanno accettato di partecipare allo studio, fornendo una copia del loro certificato di vaccinazione. Per i 349 casi (156 maschi, età media 9.3±4.6 anni) la diagnosi confermata di patologia era distribuita come segue: 1) demielinizzazione infiammatoria acuta: episodi singoli senza ricaduta per 198 casi inclusa l'encefalomielite acuta disseminata (n=79; 39,9%), neurite ottica isolata (n=19; 9,6%), mielite trasversa isolata (n=18; 9,1%), disfunzione del tronco encefalico (n=8; 4,0%) e altri episodi (n=74; 37,4%); 2) sclerosi multipla: 151 casi di patologia confermata da almeno un secondo episodio, oltre a quello iniziale, inclusi 90 casi classificati a maggiore severità iniziale. Sono stati identificati 4.172 controlli, accoppiati ai casi per età, sesso e provenienza geografica. Solo per 2941 controlli (maschi, 1349; età media: 9.0±4.5) è stato possibile ottenere informazioni sulle vaccinazioni.

L'incidenza delle vaccinazioni contro l'epatite B nei tre anni precedenti alla data indice era il 24,4% tra i 349 casi e il 27,3% tra i 2941 controlli.

La vaccinazione contro l'epatite B entro questo periodo non è stata associata ad un incremento dell'incidenza di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC (OR 0.74; CI 95% 0.54–1.02). Quando nell'analisi è stato valutato un periodo di esposizione al vaccino per l'epatite B >3 anni dalla data indice, è stato evidenziato un aumento non significativo del trend per lo sviluppo di eventi di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC, essenzialmente con la specialità Engerix B (OR 1.50; 0.92–2.45). L'OR è risultato significativamente superiore per questa specialità nei casi rispetto ai controlli quando l'analisi è stata ristretta a pazienti con sclerosi multipla confermata (OR 2.40; 1.16–4.94). GenHevec B*, l'altra specialità valutata, è stata associata ad un OR di 1.36 (0.69–2.70) per i pazienti con demielinizzazione infiammatoria e di 1.21 (0.43–3.44) in quelli con sclerosi multipla confermata.

La vaccinazione contro l'epatite B non aumenta in generale il rischio di demielinizzazione infiammatoria del SNC nell'infanzia. Tuttavia in questo studio la specialità Engerix[®] B sembra aumentare il rischio a lungo termine, in particolare in soggetti con sclerosi multipla confermata.

È importante sottolineare che i risultati significativi osservati per l'Engerix[®] B sono stati ottenuti in un'analisi per sottogruppi e pertanto sono soggetti a una falsa significatività, generata da confronti multipli.

*Non in commercio in Italia.

Il *National Advisory Board of Pharmacovigilance* francese ha esaminato i risultati dello studio caso-controllo su riportato per valutare il rischio di insorgenza di un primo evento demielinizzante centrale nei bambini associato alla vaccinazione per l'epatite B e in particolare con la specialità Engerix[®] B durante un incontro tenutosi in data 30/08/2008.

Il gruppo di epidemiologi dell'Agenzia francese che ha analizzato lo studio, evidenziandone diversi punti critici e limiti nell'analisi per sottogruppi, ha concluso che i risultati suggeriscono associazioni spurie piuttosto che differenze reali e che il profilo beneficio/rischio dei vaccini per l'epatite B, e in particolare per Engerix[®] B, non è rimesso in discussione dai risultati di questo studio e pertanto rimane invariato.

Le conclusioni della commissione, emerse al termine dell'incontro, sono state sintetizzate in una nota emanata dall'Agenzia francese Afssaps (Agence Française de Securitè Sanitaire des Produits de Santè) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Parole chiave: vaccino per l'epatite B, demielinizzazione infiammatoria, studio caso-controllo.

Riferimenti bibliografici

Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. Neurology 2008,. [Epub ahead of print]

Afssaps, http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/cp-hepatites-102008-eng.htm.

Vaccinazione contro il virus dell'epatite B. Sintesi dei lavori della Commissione Nazionale di farmacovigilanza Francese. AIFA.

www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE FARMACO/registrazione farmaco076.html.

Le donne sono maggiormente soggette alle ADR rispetto agli uomini A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Il genere femminile sembra costituire un potenziale fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni avverse da farmaco (ADR). Da considerare come potenziali cause sono sia le differenze fisiche (il volume di acqua corporeo, la massa muscolare, la perfusione e la funzionalità degli organi) e fisiologiche (menopausa, gravidanza e ciclo mestruale), sia quelle farmacocinetiche e farmacodinamiche (biodisponibilità, distribuzione, metabolismo, escrezione). Tuttavia, la rilevanza clinica di queste differenze di genere sul verificarsi delle ADR non è ancora chiara.

L'obiettivo di questo studio multicentrico di tipo prospettico, è stato analizzare attraverso metodi di farmacovigilanza negli ospedali l'influenza del genere rispetto all'età e al numero di farmaci prescritti sull'insorgenza di ADR.

L'indagine è stata condotta su 2371 pazienti di diversi dipartimenti (pediatria, medicina e geriatria) presso l'Università degli Studi di Hadassah-Gerusalemme, l'Università Friedrich Alexander di Erlangen-Norimberga, il General Hospital di San Waldkrankenhaus Marien di Erlangen e l'Ospedale Universitario di Regensburg. Tutti i ricoveri sono stati monitorati prospetticamente relativamente all'insorgenza di reazioni avverse da un team di farmacoepidemiologici (PETE), composto da medici, farmacologi e farmacisti. Tutte le informazioni sulle ADR (probabilità, gravità, prevedibilità), il rapporto di causalità con i farmaci e conseguenze terapeutiche sono stati inseriti in un database appositamente sviluppato (KLASSE).

I pazienti sono stati valutati in base a dati demografici (età e genere), composizione corporea (BMI) e numero e tipologia di farmaci prescritti, classificati secondo il sistema ATC.

Per analizzare il rischio di ADR sono state create 5 coorti di età: gruppo 1 (0-24 anni), gruppo 2 (25-54 anni), gruppo 3 (55-64 anni), gruppo 4 (65-75 anni) e gruppo 5 (>75 anni).

Le reazioni avverse sono state definite attraverso la terminologia specifica del WHO e, quindi, sono state classificate in sei differenti tipologie [(*) *Edwards IR*, *Aronson JK*. *Lancet 2000; 356: 1255*–591.

La probabilità delle ADR è stata valutata dal PETE utilizzando l'algoritmo di Naranjo (*Naranjo CA et al. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239–45*). Le ADR dubbie sono state escluse dall'analisi statistica.

La gravità delle ADR è stata valutata mediante il punteggio dei seguenti indicatori:

- compromissione della qualità della vita del paziente,
- inabilità temporanea o permanente al lavoro,
- ricovero ospedaliero o suo prolungamento,
- malfunzionamento o danneggiamento temporaneo o permanente di un organo,
- pericolo di vita o morte.

Un punteggio di 1-4 corrispondeva ad un'ADR lieve, di 5-8 ad un'ADR moderata e >8 ad un'ADR grave. Infine, tutte le ADR gravi sono state classificate secondo la definizione del WHO (*Uppsala Monitoring Centre, March 17 2008 www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22682*) in 0=nessuna ADR grave; 1=decesso; 2=ha messo in pericolo la vita; 3=ha determinato una persistente e grave invalidità; 4=ha determinato invalidità; 5=ha determinato un'anomalia o difetto congenito; 6=ha determinato il ricovero in ospedale; 7=ha prolungato il ricovero in ospedale.

Poiché alcuni pazienti hanno manifestato contemporaneamente o successivamente diverse ADR, il numero totale di reazioni è stato maggiore rispetto al numero totale di pazienti che hanno avuto una reazione.

Dei 2.371 pazienti coinvolti nello studio, 1.012 (42,7%) erano di sesso femminile. La distribuzione per età differiva tra donne e uomini; le prime prevalentemente più anziane (>76 anni), i secondi più equamente distribuiti.

Il BMI medio negli adulti (>18 anni) era di 24.7±5.5 deviazione standard kg/m² nei soggetti di sesso femminile e di 25.1±5.0 kg/m² nei soggetti di sesso maschile.

Sono stati prescritti un totale di 25.532 farmaci; il numero mediano di farmaci prescritti per paziente era 9. L'aumento dell'età è stato correlato positivamente con il numero di farmaci prescritti. Il numero mediano di farmaci prescritti ai soggetti di sesso femminile era 11 e quello ai soggetti di sesso maschile era 9. Ciò, tuttavia, potrebbe essere dovuto alla diversa distribuzione delle classi di età entro i due gruppi.

Per gruppi 1-3 (da 0 a 64 anni), il numero mediano di farmaci prescritti era identico per entrambi i sessi (differenza non significativa). Per il gruppo 4 (65-75 anni) i soggetti di sesso femminile hanno ricevuto molti più farmaci rispetto ai soggetti di sesso maschile (p<0,0001).

In 782 dei 2371 pazienti è stata rilevata almeno una ADR, per un totale di 1.773 reazioni avverse osservate in tutti i pazienti. Con l'aumentare dell'età è stato osservato un incremento del numero di ADR/paziente (p<0,001).

Tranne che per il gruppo 1 (0-24 anni), in tutte le fasce d'età è stato rilevato un tasso di ADR maggiore nei soggetti di sesso femminile, variabile tra il 13,5% e il 53,2%.

Per i gruppi 4-5 (età da 65 a >75 anni) la differenza è stata significativa, infatti i soggetti di sesso femminile hanno mostrato un maggior numero di ADR rispetto al sesso maschile.

Il tipo dominante di ADR nel sesso femminile era è stato quello dose-correlato (51,8% nelle donne vs 39,8% negli uomini), in particolare relative al sistema cardiovascolare (OR 1,92, CI 1.15-3.19; p=0,012).

Nell'analisi di regressione multivariata (per età, genere, peso, altezza, BMI, numero di farmaci prescritti) il genere femminile (OR 1.596, 1.31-1.94; p <0,0001), l'età (per 15 anni: OR 1.115, 1.045-1.191; p<0,001) e il numero di farmaci prescritti (OR 1.145, 1.13-1.17; p<0,001) hanno mostrato un'influenza significativa sul manifestarsi delle reazioni avverse. Peso, altezza e indice di massa corporea, invece, non hanno avuto alcun impatto significativo.

I risultati di questo studio confermano un rischio più elevato di sviluppare ADR nel genere femminile rispetto a quello maschile. Il rischio aumenta con l'età e con il numero di farmaci prescritti.

Questi fattori di rischio sono stati osservati anche da altri ricercatori. Tuttavia, in questo studio, peso, altezza e indice di massa corporea non spiegano la prevalenza della suscettibilità tra i soggetti

di sesso femminile. Anche questo dato è in linea con altre pubblicazioni.

Il presente studio è il primo a dimostrare che i pazienti di genere femminile presentano un rischio di sviluppare ADR più elevato rispetto ai soggetti di genere maschile, fatta eccezione per i bambini e i giovani adulti. Fattori quali l'età o il numero di prescrizioni non sono correlati all'aumento dell'incidenza di ADR nelle donne. È possibile che intervengano altri fattori di rischio correlati al genere.

(*)

Tipo A: reazioni dose-correlate, sono comuni. Sono connesse all'azione farmacologica del farmaco (es. effetti tossici o effetti collaterali).

Tipo B: reazioni non dose-correlate, non comuni e non connesse all'azione farmacologica del farmaco sospetto (es. reazioni immunologiche o idiosincrasiche).

Tipo C: reazioni dose e tempo-correlate, non comuni, connesse alla dose cumulativa di un farmaco (es. soppressione da parte dei corticosteroidi dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene).

Tipo D: reazioni tempo-correlate, sono reazioni ritardate rispetto alla somministrazione del farmaco (es. teratogenesi o discinesia tardiva).

Tipo E: sintomi da sospensione che diventano evidenti dopo la sospensione precoce dell'assunzione di un farmaco (es. edema polmonare dopo la soppressione dei diuretici o la sindrome da sospensione da oppiacei).

Tipo F: inaspettato fallimento della terapia causato principalmente da dosi inadeguate o dalla prescrizione di farmaci che determinano interazioni pericolose.

Parole chiave: ADR, donne, studio prospettico.

Riferimento bibliografico

Zopf Y et al. Women encounter ADRs more often than do men. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 999-1004.

Supplementazione con alte dosi di vitamine B e declino cognitivo nella malattia di Alzheimer: l'*Alzheimer Disease Cooperative Study* (ADCS), un trial randomizzato e controllato

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'aumento della concentrazione plasmatica di omocisteina è un marker sia dei disordini genetici del metabolismo delle vitamine B₁₂ e dell'acido folico sia delle deficienze di tali vitamine (*Fowler et al. Semin Vasc Med 2005; 5: 77-86*). Tale aumento si associa a disfunzioni endoteliali, a vasculopatia e a disordini neuropsichiatrici (*Reynolds E. Lancet Neurol 2006;5: 949-60*). È stata inoltre dimostrata una relazione tra livelli ematici di omocisteina, malattia di Alzheimer (AD) e funzione cognitiva in individui non dementi (*Clarke et al. Arch Neuro 1998; 55: 1449-55; Seshadri et al. N Engl J Med 2002; 346: 476-83*).

Sia nella popolazione generale che in pazienti con AD, somministrando dosi elevate di acido folico, vitamina B_{12} e vitamina B_{6} , può essere ottenuta una rapida riduzione dei livelli plasmatici di omocisteina. Studi precedenti, intesi a valutare l'effetto sulla funzione cognitiva della riduzione dei livelli di omocisteina mediante la supplementazione di vitamine B in individui con o senza compromissione cognitiva, hanno fornito risultati contrastanti.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, è stato condotto in 40 centri dell'ADCS, un consorzio di centri statunitensi fondato dal *National Istitute on Aging*. Lo scopo è stato determinare se la riduzione dei livelli di omocisteina ottenuta attraverso la somministrazione di acido folico (5 mg/die), vitamina B₆ (piridossina cloridrato; 25 mg/die) e vitamina B₁₂ (cianocobalamina; 1 mg/die) per 18 mesi potesse ridurre la velocità del declino cognitivo in pazienti con AD da media a moderata.

Sono stati coinvolti individui con probabile AD e condizioni mediche definite stabili. I pazienti dovevano avere età ≥ 50 anni e punteggio *Mini-Mental State Examination* (MMSE) tra 14 e 26. Sono stati esclusi gli individui con livelli di vitamina $B_{12} < 175$ pg/ml, folato < 4,2 ng/ml o con insufficienza renale (creatinina serica $\geq 2,0$ mg/dl). Sono stati inoltre esclusi gli individui che a partire dai 2 mesi precedenti lo studio assumevano farmaci con significativi effetti anticolinergici centrali, sedativi, terapie anti-Parkinson o qualsiasi trattamento in studio per l'AD; è stato consentito l'uso stabile (per almeno 3 mesi) di inibitori della colinesterasi e della mementina. La randomizzazione è stata effettuata con un rapporto 3:2 (trattamento attivo/placebo).

Le capacità cognitive e comportamentali sono state valutate all'arrualamento e ai mesi 3, 6, 9, 12, 15 e 18. La misura primaria di outcome è stata il cambiamento a 18 mesi del punteggio sulla sottoscala cognitiva dell'*Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS-cog), che misura memoria, attenzione, linguaggio, orientamento (un punteggio elevato indica una maggiore compromissione). Misure secondarie di outcome sono state il punteggio MMSE, il *Clinical Dementia Rating* (CDR) sum of boxes, l'*Alzheimer Disease Cooperative Study activities of daily living* (ADCS-ADL), il *Neuropsychiatric Inventory*, il *Quality of Life*-AD e il tempo per il raggiungimento di un significativo end point: riduzione di 4 punti dal punteggio basale ADAS-cog, la morte, l'istituzionalizzazione, 1 stage di peggioramento sulla scala global CDR e un decremento di 15 punti sulla scala ADCS-ADL. Inoltre, sono stati misurati i livelli plasmatici di omocisteina totale e di piridossalfosfato; è stata determinata la presenza della mutazione C677—T nel gene che codifica per l'enzima metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTFR; *) e ad ogni visita è stata valutata la sicurezza dei trattamenti.

Tra il 20 Febbraio 2003 e il 19 Maggio 2005 sono stati valutati 601 individui; di questi, 409 avevano caratteristiche coerenti con i criteri di arruolamento dello studio e sono stati randomizzati a ricevere la supplementazione vitaminica (n=240) o placebo (n=169). 340 (202 nel gruppo trattamento attivo e 138 in quello placebo) hanno completato lo studio; il follow-up è stato 17,9 mesi. Al basale le caratteristiche dei pazienti erano simili tra i due gruppi: età 76 anni, 56% donne, anni di istruzione 13,9. Le frequenze dei genotipi di MTFR considerati sono state: 41,1% *CC*, 43,6% *CT* e 15,3% *TT*. Il livello serico basale di omocisteina è stato 9,16±3,2 μmol/l. I punteggi ADAS-cog e MMSE sono stati, rispettivamente, 22,51±8,8 e 20,95±3,5.

Il regime di supplementazione vitaminica ha determinato una significativa riduzione dei livelli di omocisteina (-2,42 \pm 3,35 μ mol/l vs -0,86 \pm 2,59 μ mol/l, rispettivamente nel gruppi trattamento attivo e placebo; p<0,001). Differentemente, esso non ha esercitato alcun effetto benefico sulla velocità di cambiamento del punteggio ADAS-cog (0,401 punti/mese vs 0,372 punti/mese rispettivamente nei gruppi trattamento attivo e placebo; p=0,52) e su nessuna delle misure secondarie.

Le percentuali di eventi avversi, eventi avversi gravi, ricoveri in ospedale e decessi, sono risultate simili tra i due gruppi. Nel gruppo trattamento attivo, rispetto a quello placebo, è stata rilevata un'incidenza maggiore di depressione (28% vs 18%; p=0,02). Ciò nonostante, i cambiamenti nei punteggi della depressione nel *Neuropsychiatric Inventory* non sono risultati differenti tra i due gruppi (0,24 vs 0,15 rispettivamente nel gruppi trattamento attivo e placebo; p=0,97) e le percentuali di pazienti che hanno iniziato ad assumere antidepressivi durante lo studio è risultata simile nei due gruppi (26% vs 21%, nei gruppi trattamento attivo e placebo, rispettivamente; p=0,24).

I risultati di questo studio mostrano che la supplementazione con vitamine B ad alte dosi non rallenta il declino cognitivo in individui con AD da medio a moderato.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene osservato che sebbene diversi studi precedenti abbiano valutato gli effetti della supplementazione con vitamine B sul rallentamento del declino cognitivo,

risultati positivi sono stati riportati solo nello studio FACIT (*Durgan et al. Lancet 2007; 167: 21-30*). In tale studio, la somministrazione di acido folico (0,8 mg/die per 3 anni) ad individui di 60 anni non dementi e con aumentati livelli ematici di omocisteina (13 μmol/l), residenti in Olanda, ha determinato un significativo miglioramento dei domini cognitivi della memoria, della rapidità del processamento dell'informazione e della rapidità sensorio-motoria. Nell'ambito dell'editoriale, inoltre, viene proposta una serie di punti che possono spiegare i risultati negativi del presente e di altri studi: 1) la compromissione cognitiva dei pazienti potrebbe essere significativa già prima di iniziare il trattamento; 2) il numero dei pazienti arruolati potrebbe essere insufficiente; 3) la durata del trattamento potrebbe essere troppo breve per osservare effetti benefici; 4) i potenziali benefici potrebbero essere attenuati dall'arricchimento di acido folico degli alimenti (questa pratica è in atto in Nord America); 5) le misure del declino cognitivo potrebbero essere sommarie piuttosto che globali; 6) realmente il trattamento non ha effetti sulla funzione cognitiva.

Parole chiave: acido folico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂, malattia di Alzheimer, RCT.

(*) Gli individui omozigoti TT hanno elevati livelli di omocisteina. Tale mutazione potrebbe rappresentare un importante fattore di rischio per vasculopatie (OMIM *607093).

Riferimenti bibliografici

Aisen PS et al, Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300: 1774-83. Clarke RJ, Bennett DA. B vitamins for prevention of cognitive decline: insufficient evidence to justify treatment. JAMA 2008; 300: 1819-21.

Gli interventi psicologici e farmacologici sono ugualmente efficaci nel trattamento dei disturbi depressivi dell'adulto? Una metanalisi di studi comparativi A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Negli anni sono stati effettuati svariati studi per paragonare l'efficacia dei possibili interventi terapeutici nei disordini depressivi e la maggior parte di questi suggerisce che sia l'approccio psicoterapeutico sia quello farmacologico sono efficaci nel trattamento di disordini depressivi, in particolare la depressione maggiore lieve-moderata. Tuttavia, rimane ancora da stabilire se questo sia vero anche nelle forme severe di depressione.

Questa metanalisi di studi comparativi su psicoterapia e terapia farmacologica ha posto particolare attenzione su analisi di eterogeneità. È stato utilizzato un database che comprendeva 832 articoli relativi al trattamento psicologico della depressione, sviluppato dal 1966 al Maggio 2007 dall'esame di abstract indicizzati in PubMed, PsycINFO, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials. Sono stati inclusi anche gli studi compresi in 22 metanalisi sulla psicoterapia per la depressione. Per ciascun confronto tra i due trattamenti è stato calcolata l'entità dell'effetto mediante tecniche statistiche specifiche.

La metanalisi ha incluso 30 studi su un totale di 3178 soggetti (1612 trattati con la psicoterapia e 1566 in terapia farmacologica); 7 studi comparavano il trattamento farmacologico con 2 trattamenti psicologici. Per quanto riguarda i disturbi depressivi in esame, in 25 studi i pazienti erano affetti da depressione maggiore, mentre nei rimanenti i pazienti presentavano distimia (tra cui 2 studi su pazienti con depressione minore). Le scale di valutazione per la depressione impiegate erano la Hamilton Rating Scale for Depression e la Beck Depression Inventory (*).

Per quanto riguarda la terapia psicologica, in 15 studi sono state effettuate terapie cognitivo-comportamentali, in 7 psicoterapie interpersonali, in 5 terapie di problem solving e nei rimanenti studi altri trattamenti psicologici.

In 15 studi gli antidepressivi utilizzati erano gli SSRI, in 16 studi gli antidepressivi triciclici mentre in 6 altre terapie farmacologiche.

La differenza dell'entità dell'effetto tra il trattamento psicologico e quello farmacologico è stata di – 0,07 (95% CI da -0,15 a 0,01), suggerendo un'efficacia leggermente superiore dell'intervento farmacologico rispetto alla psicoterapia. L'eterogeneità era bassa e non significativa. Limitando l'analisi alla valutazione in termini di entità dell'effetto secondo la scala di Hamilton i due trattamenti sono risultati comparabili (95% CI da -0,13 a 0,16, differenza non significativa). Esiti simili sono stati rilevati con l'impiego della scala di Beck (95% CI da-0,16 a 0,08).

Sono state condotte poi diverse analisi per sottogruppi. Nei pazienti con distimia la farmacoterapia è risultata significativamente più efficace della psicoterapia (95% CI da-0,47 a –0,10, p<0,01). Negli studi sulla depressione maggiore, invece, la differenza tra il trattamento farmacologico e la psicoterapia non era significativa (95% CI da -0,10 a 0,06).

La differenza in termini di efficacia tra i due interventi è stata evidenziata anche in relazione al tipo di farmaco utilizzato (p<0,01): le terapie con SSRI sono risultate più efficaci della psicoterapia (p<0,001), mentre quelle con gli antidepressivi triciclici o altri antidepressivi non mostravano differenze significative rispetto ai trattamenti psicologici.

Per quanto riguarda la differenza tra i due trattamenti in funzione della severità del disturbo depressivo, tra i pazienti con depressione severa non è emersa alcuna differenza significativa tra i due interventi. Tuttavia, in 4 studi su pazienti con depressione grave la psicoterapia è risultata significativamente più efficace della farmacoterapia.

I tassi di abbandono osservati sono stati maggiori nei pazienti trattati farmacologicamente (OR 0,66; (95% CI 0,47-0,92, p<0,05).

I risultati di questo lavoro vanno considerati con prudenza, tenendo conto delle limitazioni della metanalisi: il numero esiguo di studi inclusi, la qualità degli studi stessi, non sempre ottimale e la mancanza di rivalutazione dell'efficacia dei trattamenti nel lungo termine. Rimane quindi importante determinare in quali pazienti sia più efficace il trattamento farmacologico, la psicoterapia o entrambi.

In conclusione:

- nei pazienti con depressione maggiore la terapia farmacologica presenta un'efficacia leggermente maggiore rispetto alla psicoterapia, anche se, probabilmente, non rilevante dal punto di vista clinico;
- il trattamento con SSRI si è rivelato più efficace della psicoterapia e la differenza è maggiore negli studi nei quali sono stati utilizzati anche altri antidepressivi;
- in pazienti affetti da distimia la terapia farmacologica è significativamente più efficace;
- i tassi di abbandono sono più bassi nei pazienti sottoposti a trattamento psicoterapico rispetto a quelli in terapia farmacologica.

(*) <u>Hamilton Rating Scale</u>: è composta da 17 item, in aggiunta ad altri 4 che non sono considerati nel calcolo del punteggio. 8 item fanno riferimento a segni somatici, 5 a sintomi comportamentali, 2 a sintomi cognitivi, 1 all'ansia e 1 all'umore; si ha la possibilità di scegliere tra cinque alternative di risposta di gravità crescente. Il punteggio complessivo del test è un indice di stato, valuta la gravità della depressione in riferimento a come il paziente si è sentito nell'ultima settimana.

<u>Beck Depression Inventory</u>: si compone di 21 item che confluiscono nella subscala cognitivoaffettiva, nella subscala dei sintomi somatici e prestazionali e indagano: tristezza, pessimismo, senso di fallimento, insoddisfazione, senso di colpa, aspettativa di punizione, delusione verso se stessi, autoaccusa, idee suicide, pianto, irritabilità, indecisione, dubbio, ritiro sociale, svalutazione della propria immagine corporea, calo dell'efficienza lavorativa, disturbo del sonno, faticabilità, calo dell'appetito, calo ponderale, preoccupazioni somatiche, calo della libido. Il paziente ha la possibilità di scegliere tra quattro risposte alternative secondo gradi di gravità crescente. Il punteggio complessivo del test è un indice di stato in quanto al soggetto si chiede, nel dare le risposte, di fare riferimento a come si è sentito nell'ultima settimana.

Parole chiave: depressione, psicoterapia, metanalisi.

Riferimento bibliografico

Cuijpers P et al. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. J Clin Psychiatry 2008: e1-e11.

- Dispositivi medici in evidenza -

Stent medicati o metallici per infarto miocardico acuto A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'intervento coronarico percutaneo (*Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) per l'infarto miocardico acuto (IMA) riduce la mortalità e l'incidenza di ischemia ricorrente, rispetto alla terapia farmacologica. Nella pratica clinica attuale sono utilizzati sia gli stent medicati sia quelli metallici. Tuttavia, i trial randomizzati a supporto dell'approvazione degli stent medicati hanno escluso i pazienti con IMA.

Gli studi di confronto tra gli stent medicati e quelli metallici in pazienti con infarto del miocardio erano di piccole dimensioni (300-700 pazienti per studio) e con periodi limitati di follow-up (≤ 1 anno). Questi trial hanno evidenziato che, rispetto agli stent metallici, quelli medicati riducevano la necessità di ripetute procedure di rivascolarizzazione; tuttavia, dopo 1 anno, non sono state osservate differenze statisticamente significative nella mortalità o nell'incidenza di infarto miocardico.

Lo studio di coorte è stato condotto su una popolazione non selezionata di pazienti con infarto miocardico che erano stati trattati con stent medicati o metallici. L'analisi è stata eseguita sul database del Data Analysis Center del Massachusetts, contenente i dati relativi a tutte le procedure di PCI, effettuate in tutti gli ospedali del Massachusetts che fornivano un servizio di interventi cardiologici.

Sono stati identificati tutti pazienti ≥18 anni sottoposti a PCI con stent per IMA tra l'1 aprile 2003 e il 30 settembre 2004. Al fine di evitare una valutazione incompleta degli eventi avversi conseguenti alla procedura, sono stati esclusi i soggetti non residenti nel Massachusetts al momento del PCI o quelli per i quali non era possibile l'associazione con le cartelle delle dimissioni.

I soggetti sono stati assegnati al gruppo sottoposto a stent medicati o metallici in base al tipo di stent utilizzato durante la data indice del ricovero. Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti che avevano ricevuto entrambi i tipi di stent.

L'outcome primario era la mortalità da tutte le cause entro 2 anni dalla procedura. Le informazioni sulla mortalità intra-ospedaliera al momento della procedura erano fornite direttamente dagli ospedali al Data Analysis Center. Tali informazioni venivano verificate utilizzando i dati del Registry of Vital Records and Statistics del Massachusetts che fornivano anche i dati sulla mortalità fino a 2 anni per tutti i partecipanti allo studio al momento dell'analisi.

Gli outcome secondari comprendevano l'infarto miocardico ricorrente e la ripetuta procedura di rivascolarizzazione del vaso target, definita come PCI effettuata in un vaso trattato durante una procedura indice o qualsiasi bypass dell'arteria coronarica (*Coronary-Artery Bypass Grafting*, CABG), effettuato dopo la procedura indice.

I potenziali fattori di confondimento erano rappresentati da caratteristiche demografiche, stato assicurativo, storia medica, fattori di rischio del paziente, caratteristiche della lesione e della procedura e farmaci assunti dal paziente. Poichè alcuni pazienti venivano trattati per più lesioni durante il loro ricovero indice, sono state create alcune variabili specifiche per paziente, basate sulla lesione, compresa la stenosi massima come percentuale di diametro dell'arteria, tutte le lesioni ad alto rischio e qualsiasi utilizzo di trombectomia.

Poichè non è stata effettuata una randomizzazione, i pazienti sono stati accoppiati aggiustando secondo le differenze delle caratteristiche basali.

I dati sono stati analizzati secondo 3 diversi modelli: uno per qualsiasi tipo di infarto miocardico, uno per infarto miocardico con innalzamento del segmento ST e uno per infarto miocardico senza innalzamento del segmento ST.

Per evitare possibili fattori di confondimento non osservati, indipendenti da quelli osservati, sono state effettuate diverse analisi di sensibilità. Innanzitutto, sono state esaminate le differenze nella mortalità tra i due gruppi due giorni dopo l'impianto dello stent. Una notevole differenza avrebbe indicato la presenza di fattori di confondimento residui, in quanto un beneficio precoce sarebbe stato improbabile. In secondo luogo, l'inizio di questo studio è coinciso con l'introduzione di stent medicati nel Massachusetts alla fine di aprile 2003. Durante il periodo di osservazione l'uso di questo tipo di stent è andato aumentando sempre più.

Tra l'1 aprile 2003 e il 30 settembre 2004, un totale di 21.045 pazienti adulti è stato sottoposto a PCI con stent. Di questi, 8440 pazienti (40%) si sono presentati con infarto miocardico acuto. Sono stati esclusi 576 pazienti perchè non residenti in Massachusetts, 167 di cui non si disponeva dei dati di dimissione ospedaliera e 480 trattati sia con stent medicati sia con i metallici.

La coorte risultante di 7217 pazienti è stata sottoposta ad impianto di stent metallici (n=3201) o medicati (n=4016). Tra quelli trattati con stent medicati, il 71% ha ricevuto soltanto stent ad eluizione di sirolimus, il 27% soltanto ad eluizione di paclitaxel e il 2% entrambi i tipi di stent.

Su 7217 pazienti inclusi, 3379 sono stati sottoposti a stent per infarto miocardico con innalzamento del segmento ST e 3838 per infarto miocardico senza innalzamento del segmento ST.

I pazienti sottoposti ad impianto con stent medicati presentavano differenze statisticamente significative nelle caratteristiche cliniche e procedurali da quelli con stent metallici.

Era più probabile che i pazienti con diabete mellito, iperlipidemia, ipertensione o infarto miocardico senza innalzamento del segmento ST fossero trattati con stent medicati.

Inoltre, il numero di vasi e lesioni trattate era superiore nei pazienti con stent medicati rispetto a quelli metallici. Al contrario, era più probabile che fossero trattati con stent metallici i pazienti con shock cardiogeno o infarto miocardico con innalzamento del segmento ST, quelli sottoposti a procedure d'emergenza e quelli con lesioni ad alto rischio.

Dopo due anni, il tasso non aggiustato di mortalità, infarto miocardico e ripetuta rivascolarizzazione era statisticamente inferiore tra i pazienti trattati con stent medicati rispetto a quelli che hanno ricevuto stent metallici. Rispetto ai pazienti trattati per infarto miocardico senza innalzamento del segmento ST, quelli con innalzamento del tratto ST presentavano una minore mortalità e incidenza di infarto miocardico dopo 2 anni, mentre non sono state osservate differenze tra questi due gruppi nell'incidenza delle ripetute rivascolarizzazioni.

Dopo aver effettuato l'accoppiamento, è stato analizzato nuovamente l'outcome primario. Rispetto agli stent metallici, quelli medicati risultavano associati ad una mortalità statisticamente inferiore dopo 2 anni nella coorte di pazienti con qualsiasi tipo di infarto del miocardio (10,7% vs 12,8%; differenza di rischio –2,1%; CI 95% da –3,8% a –0,4%; p=0,02). Questa differenza era anche statisticamente significativa nella coorte con infarto miocardico con innalzamento del segmento ST

(8,5% vs 11,6%; differenza di rischio -3,1%; CI 95% da -5,4% a -0,8%; p=0,008) e nei pazienti senza innalzamento del segmento ST (12,8% vs 15,6%; differenza di rischio -2,9%; CI 95% da -5,5% a -0,2%; p=0,04).

Non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di reinfarto a due anni tra i pazienti trattati con stent medicati e quelli metallici (8,8% vs 10,2%; differenza di rischio –1,4%; CI 95% da –3% a 0,2%; p=0,09), eccetto nei pazienti con infarto miocardico senza innalzamento del segmento ST (10,3% vs 13,3%; differenza di rischio –3%; CI 95% da –5,6% a –0,5%; p=0,02).

Nella coorte di pazienti con qualsiasi tipo di infarto, rispetto ai pazienti sottoposti a impianto di stent metallici, l'incidenza di rivascolarizzazione ripetuta del vaso target dopo 2 anni era statisticamente inferiore nei pazienti con stent medicato (9,6% vs 14,5%; differenza di rischio – 4,9%; CI 95% da –6,7% a –3,1%; p<0,001). Una simile riduzione è stata osservata in entrambi i sottotipi di infarto miocardico.

Tra tutti i pazienti con infarto miocardico sottoposti a stent, il tasso aggiustato di mortalità due giorni dopo l'impianto dello stent era pari a 0,7% nel gruppo trattato con stent medicati e 1,2% nel gruppo con stent metallici (differenza di rischio –0,5%; CI 95% da –1% a 0%; p=0,06).

La corrispondente differenza di rischio era statisticamente significativa nei pazienti con infarto miocardico con innalzamento del segmento ST (differenza di rischio –0,9%; p=0,04), ma non nei pazienti senza innalzamento del segmento ST (differenza di rischio –0,3%; p=0,32).

Lo studio presenza alcune limitazioni: innanzitutto, è stato postulato che la differenza nella risposta biologica agli stent medicati rispetto a quelli metallici può essere superiore in presenza di occlusione trombotica e può portare ad un rischio superiore di trombosi dello stent o ad eventi avversi con la sostituzione di stent medicati in pazienti con occlusione trombotica.

In secondo luogo, i dati sono di tipo osservazionale. Sebbene siano stati eliminati alcuni fattori di confondimento, non è possibile escludere che siano presenti fattori residui. Nei pazienti con innalzamento del tratto ST, tra i due tipi di stent è stata evidenziata una differenza piccola, ma statisticamente significativa, nella mortalità a 2 giorni.

Possibili fonti di bias residui sono rappresentati dalle differenze nell'uso di farmaci concomitanti o nella completezza della rivascolarizzazione, se tali differenze erano associate alla scelta dello stent. Inoltre, non era possibile avere accesso ai risultati dell'angiografia. Ciò rappresenta un limite, in quanto gli stent medicati non erano disponibili nello stesso range di diametro dei vasi come per quelli metallici. In particolare, è noto che gli stent dei piccoli vasi sono associati a rischi superiori sia durante la procedura sia nel follow-up.

In pazienti con infarto miocardico, l'uso di stent medicati rispetto a quelli metallici, è associato ad una riduzione della mortalità e dell'incidenza di rivascolarizzazione ripetuta dopo 2 anni di follow-up. Per confermare tali risultati sono necessari ampi trial randomizzati con follow-up a lungo termine.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da Medtronic Vascular, Abbott Vascular, Boston Scientific e Cordis.

Parole chiave: stent medicati/metallici, infarto miocardico acuto, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Mauri L et al. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 359: 1330-42.

Filtri per vena cava inferiore (filtri IVC) nei pazienti pediatrici: uno studio prospettico osservazionale

A cura delle Dott.sse Arianna Carolina Rosa e Elisa Benetti

L'uso di filtri IVC nella prevenzione dell'embolismo polmonare in pazienti adulti è aumentato grazie alla disponibilità di filtri rimovibili, introdotti per via percutanea. Le attuali Linee Guida per il posizionamento dei filtri IVC includono: presenza di tromboembolismo venoso e controindicazione alla terapia anticoagulante, tromboembolismo venoso accertato e complicanze da anticoagulanti, tromboembolismo venoso ricorrente nonostante una terapia anticoagulante. Le complicanze a lungo termine di questi dispositivi includono trombosi della IVC, migrazione o rottura del filtro e sua penetrazione nella parete della IVC. Il vantaggio dei filtri rimovibili consiste nella possibilità di essere rimossi quando il paziente può essere trattato in sicurezza con anticoagulanti o non necessita più del filtro, riducendo così il rischio di queste complicanze.

Mentre l'uso di questi dispositivi è consolidato nell'adulto, la decisione di trattare pazienti pediatrici secondo la stessa procedura deriva da una estrapolazione delle Linee Guida per gli adulti, a causa della mancanza di studi specifici in pediatria.

Lo studio prospettico e osservazionale, condotto al Children Hospital of Philadelphia (USA) tra il Gennaio 2003 ed il Gennaio 2007, ha coinvolto una coorte di 210 pazienti. Sono stati raccolti dati relativi alla posizione ed estensione della trombosi, alle patologie sottostanti, ai fattori di rischio, ad una storia precedente o familiare di trombosi, ai dati di laboratorio di trombofilia, agli esami radiografici, alle terapie. Inoltre, è stata condotta una analisi retrospettiva per identificare pazienti che avevano ricevuto un filtro IVC nel periodo precedente lo studio. Con l'uso dell'interventional radiology database, un database di tutte le procedure effettuate, sono state ricavate informazioni riguardo i filtri IVC; infine, sono state visionate le cartelle cliniche dei pazienti ospedalizzati.

I filtri IVC sono stati impiantati per via percutanea in 11 pazienti (range di età 6,8-23,4 anni; mediana 15,2 anni), di cui 3 avevano ricevuto il filtro in un ospedale differente. L'indicazione principale per l'impianto è stata trombosi venosa profonda agli arti inferiori e controindicazione all'uso di anticoagulanti (8/11 pazienti). Due pazienti presentavano estese lesioni polmonari cavitarie che, reputate ad alto rischio di emorragia, controindicavano l'uso di anticoagulanti. Altri 2 soggetti, a causa di un'infezione da *Staphilococcus aureus* dei tessuti molli e trombosi venosa profonda agli arti inferiori, hanno richiesto un intervento chirurgico che precludeva una terapia anticoagulante aggressiva. Altre indicazioni per l'introduzione dei filtri IVC sono state: embolismo polmonare ricorrente in un paziente con estesa trombosi venosa profonda che aveva ricevuto un attivatore tissutale del plasminogeno somministrato localmente e trombolisi meccanica; trombosi mobile della IVC ed embolismo polmonare submassimale. Dall'analisi retrospettiva attraverso l'interventional radiology database sono stati identificati altri due pazienti sottoposti, nello stesso periodo, all'introduzione del filtro IVC per ferita da arma da fuoco alla spina dorsale e senza evidenza di tromboembolismo venoso, per un totale quindi di 13 pazienti.

Dieci pazienti hanno ricevuto filtri rimovibili, tre non rimovibili. Il posizionamento dei filtri, attraverso la vena giugulare interna destra o la vena femorale comune destra, è stato intrarenale in tutti i casi eccetto in uno, in cui la presenza di un trombo grande e mobile, esteso fino alle vene renali, ha reso necessario un posizionamento soprarenale. Durante la procedura non si è verificata nessuna complicazione. Il 70 % (7/10) dei filtri è stato rimosso dopo 21-97 giorni (mediana 37 giorni); non è stato possibile effettuare la rimozione del filtro in due pazienti: in uno per la formazione di un trombo murale ed intra-filtro, nel secondo per scelta dei familiari. Uno dei pazienti con filtro permanente è deceduto per complicazioni dovute ad un tumore al cervello. Non sono pervenuti dati relativi a due pazienti: uno con filtro rimovibile e uno con filtro permanente.

I 3 pazienti in cui il filtro IVC non è stato rimosso, non hanno avuto complicazioni per l'intero

periodo di mantenimento del filtro (rispettivamente 25, 31 e 60 mesi), tutti e 3 sono stati sottoposti a terapia anticoagulante. In tutti i casi i filtri non sono stati rimossi finché non è stato possibile trattare il paziente con anticoagulanti in sicurezza.

Nessun paziente della coorte ha sviluppato embolia polmonare o recidive di trombosi venosa profonda.

Nello studio, il 5% dei pazienti pediatrici arruolati ha ricevuto un filtro IVC. In questi pazienti, il posizionamento e la rimozione del dispositivo si è dimostrato tecnicamente fattibile, suggerendo la possibilità di usare con successo filtri rimovibili in pazienti giovani limitando l'incidenza di complicazioni.

Gli autori affermano che i filtri IVC devono essere introdotti e rimossi da radiologi con esperienza sia in procedure endovascolari che nel posizionamento di questi dispositivi. Inoltre, sottolineano che non esiste un tempo standard entro il quale i filtri IVC devono essere rimossi, ed è necessario fare riferimento alle indicazioni del fabbricante.

Parole chiave: filtri IVC, embolismo polmonare, trombosi.

Riferimento bibliografico

Raffini L et al. A prospective observational study of IVC filters in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 517-20.

Variabilità nell'uso di cateteri per emodialisi dovuta a etnia, sesso e distribuzione geografica: risultati del progetto sulle misure di risposta clinica nelle patologie renali terminali (ESRD, *End-Stage Renal Disease*)

A cura delle Dott.sse Maria Cecilia Giron e Sara De Martin

I cateteri centrali venosi presentano un alto rischio di infezione, trombosi endoluminale, ridotto flusso sanguigno, stenosi centrale venosa e mortalità rispetto a fistole artero-venose (AVF) e fistole artero-venose protesiche (graft, AVG). Le attuali linee guida di pratica clinica del National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-KDOQI) raccomandano il catetere centrale venoso solo per brevi periodi (<90 gg consecutivi) in pazienti incidenti per emodialisi. Studi recenti hanno osservato sia un marcato uso di catetere centrale venoso in pazienti dializzati sia un'influenza di etnia, sesso e distribuzione geografica nella scelta del tipo di accesso vascolare. Scopo dello studio è stato valutare tali fattori nella scelta del catetere in pazienti adulti emodializzati.

Un campione di pazienti americani, randomizzati e stratificati da 18 reti ESRD (organizzazioni regionali, sotto contratto con i Centri per Medicare & Medicaid Services, deputate alla valutazione della qualità medico-clinica per assicurare appropriatezza dei servizi e protezione ai pazienti in dialisi) è stato selezionato alla fine dell'anno da un censimento di pazienti con ESRD. I criteri di inclusione sono stati: età ≥18 anni al 1 ottobre 2004, in cura presso centri di emodialisi e vivi al 31 dicembre 2004. A luglio 2005 sono stati estratti i seguenti dati dalle cartelle cliniche per il periodo ottobre-dicembre 2004: informazioni demografiche, causa primaria di ESRD, anni e numero di dialisi, gestione dell'anemia, livelli di albumina serica, accesso vascolare usato nell'ultima emodialisi con la causa e il tempo di utilizzo. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: 1) con catetere per breve periodo in caso di maturazione di AVF o AVG, interruzione temporanea d'uso di AVF o AVG per coagulo o revisione, presenza di infezione; 2) con catetere per lungo periodo in caso di usura di tutti i siti AVF o AVG, assenza di AVF o AVG, anticipata dialisi peritoneale, preferenza/rifiuto del paziente, preferenza del medico, condizione di comorbidità medica, anticipato ricovero per disfunzione renale.

Nel 99% dei casi (8.372/8.479) è stato possibile rilevare il tipo di accesso vascolare impiegato nell'ultima sessione di emodialisi: 39% con AVF, 32% con AVG, 27% con catetere e <1% con port. Tra i pazienti con catetere, il 37% dei casi era per breve periodo, il 61% per lungo periodo mentre il 2% non era classificabile per mancanza di dati sulle cause dell'impiego. Ragioni d'uso del catetere erano indipendentemente associate a etnia, sesso e regione geografica. Le cause d'utilizzo del catetere sono risultate differenti negli afro-americani rispetto ai bianchi: nei primi è preferibile l'impiego in caso di maturazione o interruzione d'uso dell'AVG o di usura di tutti gli accessi vascolari, mentre nei secondi in caso di maturazione di AVF, in assenza di fistola o programmazione d'intervento chirurgico per graft. Il sesso maschile (54%) appariva esposto all'uso del catetere non tanto per interruzione del graft, ma per maturazione della fistola. Una stretta associazione all'impiego del catetere per maturazione della fistola o assenza di fistola o graft o mancanza di intervento programmato è stata osservata con la distribuzione geografica delle reti ESRD.

Il limite di questo studio trasversale è l'impossibilità di evidenziare relazioni temporali nelle cause dell'uso del catetere e di valutare un ampio spettro di fattori di rischio (comorbidità, gravità delle patologie concomitanti, abilità del chirurgo vascolare e nefrologo etc.), poiché tali informazioni non sono presenti nelle banche dati impiegate.

Questa ricerca evidenzia che esiste un'influenza significativa di etnia, sesso e distribuzione geografica nell'uso del catetere in pazienti soggetti ad emodialisi: individuare le cause di questa variabilità può essere utile nella pianificazione e attuazione di strategie cliniche volte non solo alla riduzione dell'utilizzo del catetere ma anche al monitoraggio/trattamento dell'accesso vascolare soprattutto negli individui a rischio d'impiego a lungo termine.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: emodialisi, catetere, accesso vascolare.

Riferimento bibliografico

Hopson S et al. Variability in reasons for hemodialysis catheter use by race, sex, and geography: findings from the ESRD clinical performance measures project. Am J Kidney Dis 2008; 52: 753-60.

Studio clinico randomizzato sulla riparazione dell'ernia inguinale con reti leggere rivestite in titanio rispetto a reti standard in polipropilene A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La riparazione dell'ernia inguinale è uno degli interventi più comuni in chirurgia generale, con oltre 20 milioni di interventi/anno nel mondo; la tecnica di riparazione tension-free con reti ha permesso di ridurre la frequenza di ricomparsa, ma il dolore cronico e il disagio sono ancor oggi un problema per molti pazienti. L'incidenza di dolore cronico dopo riparazione dell'ernia varia dallo 0% al 54% (*Poobalan AS et al. Clin J Pain 2003; 19: 48-54; Bay-Nielsen M et al. Ann Surg 2001; 233: 1-7*); l'uso di reti leggere dovrebbe ridurne l'incidenza ma i risultati di studi comparativi sono contrastanti (*Post S et al. Br J Surg 2004; 91: 44-48*).

Obiettivo di questo studio è stato confrontare outcome oggettivi e soggettivi dopo riparazione dell'ernia inguinale usando reti non assorbibili leggere rispetto a reti pesanti.

In una clinica svedese, sono stati reclutati consecutivamente tutti i pazienti, di età compresa tra 20 e 75 anni, sottoposti a riparazione di ernia inguinale primaria, unilaterale, secondo la tecnica di Lichtenstein. Sono stati esclusi pazienti non in grado di camminare per 500 m o che avevano poca probabilità di partecipare al follow-up, per esempio a causa di difficoltà linguistiche.

Nel gruppo di controllo (n=161; 57 anni) sono state utilizzate reti standard in polipropilene 10×15 cm (peso $\geq 80 \text{g/m}^2$), mentre nel gruppo sperimentale (n=156; 56 anni) sono state usate reti in polipropilene rivestite in titanio delle stesse dimensioni ma con peso inferiore (35g/m^2).

Il principio base dello studio è un'unità, un chirurgo (altamente specializzato, >500 riparazioni di ernia/anno e oltre 30 anni di esperienza in chirurgia generale), una tecnica e due reti. Tutti gli interventi sono stati effettuati nelle stesse condizioni di anestesia, indotta e mantenuta con propofol e remifentanil, con ventilazione controllata con maschera laringale e con uso di anestetici locali.

Prima dell'intervento, ai pazienti è stato somministrato paracetamolo, da continuare fino a quando necessario. Nei primi 3 giorni dopo l'intervento, veniva somministrato anche un antinfiammatorio non steroideo.

Prima dell'intervento, i pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi in base al lavoro o all'attività: lavoro fisico (sollevamenti giornalieri ripetuti >15 kg), lavoro fisico più leggero (sollevamenti giornalieri ripetuti di 10-15 kg), lavoro in ufficio (sollevamenti giornalieri ripetuti <10 kg), in pensione. Dati come età, rete usata, tipo di ernia, durata dell'intervento sono stati registrati nel Swedish Hernia Register, anonimi e trasferiti nel protocollo.

L'outcome primario, ossia la durata della convalescenza, è stato valutato come media attraverso questionari, sotto forma di diari inviati per posta, per valutare i sintomi post-operatori e la guarigione a riposo e con attività. Il diario includeva scale VAS (visual analogue scale – da 0 mm=nessun dolore a 100 mm=peggior dolore immaginabile) per stimare il dolore preoperatorio e il dolore avvertito il giorno 1 e 1, 2, 3, 4 e 8 settimane dopo l'intervento; comprendeva inoltre domande sul tempo necessario per il ritorno al lavoro e alla normale attività.

Gli outcome secondari includevano i risultati del follow-up a 1 anno; alla visita sono stati valutati atrofia testicolare, ricomparsa, dolore cronico e disagio, qualità della vita per determinare l'intensità dei sintomi, quante preoccupazioni causano e quanto influenzano la vita quotidiana e il benessere generale. Ai pazienti che non potevano recarsi alla visita di follow-up è stata inviata una lettera con un questionario simile al precedente; a quelli che non avevano fatto recapitare il questionario, sono state effettuate domande telefonicamente.

Dei 317 pazienti inclusi nello studio, 274 (86,4%) hanno restituito il diario e 300 (94,6%) sono andati alla visita di follow-up dopo 1 anno; i 17 soggetti restanti sono stati contattati telefonicamente o per posta. La durata dell'intervento è stata in media di 26 minuti; ci sono stati 8 casi di complicanze post-intervento: 1 caso di nevralgia post-operatoria nel gruppo controllo, uno di infezione e uno di sieroma in entrambi i gruppi, 3 ematomi nel gruppo con reti leggere.

Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda il dolore post-operatorio e per entrambi il punteggio VAS, pari a 14-15 (rispettivamente a riposo o in attività) prima dell'intervento, si è ridotto a 0 dopo 4 settimane. I pazienti con reti leggere ritornavano al lavoro dopo 4 giorni, rispetto ai 6,5 per quelli con reti pesanti (p=0,040); i pazienti con carico di lavoro fisico lieve per cui erano state utilizzate reti leggere ritornavano al lavoro il giorno dopo l'intervento, mentre il gruppo controllo dopo 4 giorni (p=0,004). Differenze simili sono state osservate per quanto riguarda il tempo medio necessario per tornare alla normale attività (in totale: 7 vs 10 giorni, p=0,005; nel gruppo con carico di lavoro leggero: 4 vs 7 giorni, p=0,006). Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda CLINICAL FINDING, sintomi, dolore e qualità della vita; non si sono osservati casi di atrofia testicolare e 3 casi (1,9%) di ricomparsa nel gruppo controllo e 2 (1,3%) nel gruppo sperimentale.

In conclusione, i pazienti con reti leggere presentano una convalescenza più breve rispetto ai pazienti con reti standard.

Punto di forza dello studio era la riduzione delle variazioni usando un unico chirurgo, un'unica unità e un'unica tecnica; inoltre la frequenza di follow-up era elevata e il follow-up era in cieco sia

per il paziente che per l'esaminatore indipendente. Limite dello studio era l'elevata specializzazione del chirurgo, per cui questi risultati non possono essere generalizzati a istituti dove sono presenti chirurghi in formazione—training (tirocinio, addestramento.

Sono necessari studi su larga scala e con follow-up più lungo per confermare il rischio di ricomparsa di ernia con l'uso di reti leggere.

Parole chiave: ernia inguinale, reti leggere rivestite in titanio, convalescenza e dolore.

Riferimento bibliografico

Koch A et al. Randomized clinical trial of groin hernia repair with titanium-coated lightweight mesh compared with standard polypropylene mesh. British Journal of Surgery 2008, 95: 1226-31.

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 Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) questo numero: Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)

Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)

Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Sara De Martin (Università di Padova) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott. Alessandro Oteri (Università di Messina) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina)

Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)

Supervisione Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze)

Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAMER – Leggere attentamente

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

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (<u>sif@unito.it</u>), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info farmaci.php, ulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!

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