

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Studio di farmacocinetica e farmacodinamica di Fase I dell'inibitore multichinasi sorafenib in associazione a clofarabina e citarabina nella leucemia recidivata/refrattaria pediatrica**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/127766> since

*Terms of use:*

Open Access

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

(Article begins on next page)



## Newsletter numero 86 del 15.09.2011

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

### Sommario

- Efficacia e sicurezza di tadalafil una volta al giorno nel trattamento dei sintomi alle basse vie urinarie riconducibili ad un'iperplasia prostatica benigna: risultati di un RCT
- Effetti cognitivi dei trattamenti con antipsicotici atipici nei pazienti con Alzheimer: esiti dello studio Clinical Antipsychotic Trials of Interventions Effectiveness-Alzheimer Disease (CATIE-AD)
- Effetti della riduzione nella dieta dell'apporto di sodio unita a terapia antipertensiva con ACE inibitori e sartani su proteinuria e pressione arteriosa: uno trial clinico con arruolamento casuale
- Il tiotropio migliora la funzione polmonare nei pazienti con asma grave non controllata: uno studio randomizzato controllato.
- Combinazione di adapalene- perossido di benzoile e limeciclina nel trattamento dell'acne vulgaris da moderata a grave: uno studio multicentro, controllato, randomizzato, in doppio cieco
- Associare farmaci per migliorare i risultati del trattamento antidepressivo: risultati a breve e lungo termine di uno studio randomizzato in singolo cieco (CO-MED).
- Studio di farmacocinetica e farmacodinamica di Fase I dell'inibitore multichinasi sorafenib in associazione a clofarabina e citarabina nella leucemia recidivata/refrattaria pediatrica
- Efficacia e tollerabilità del pegloticase per il trattamento della gotta cronica in pazienti refrattari alla terapia convenzionale. Due studi randomizzati controllati.
- Apixaban associato a terapia antiaggregante dopo una sindrome coronarica acuta

**Efficacia e sicurezza di tadalafil una volta al giorno nel trattamento dei sintomi alle basse vie urinarie riconducibili ad un'iperplasia prostatica benigna: risultati di un RCT**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) può indurre un'ostruzione prostatica, che si manifesta con disturbi delle basse vie urinarie (*lower urinary tract symptoms*, LUTS) sia ostruttivi sia irritativi. Nella pratica clinica la comparsa di questo quadro sintomatologico suggerisce la presenza di una IPB anche in assenza di conferma biotica. In questi casi, la terapia farmacologica prevede farmaci  $\alpha$ -antagonisti e inibitori della 5- $\alpha$ -reduttasi, che non sono scevri da effetti avversi come le disfunzioni sessuali. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori della fosfodiesterasi-5, tra cui il tadalafil, il cui uso è indicato nel trattamento della disfunzione erettile, nel migliorare il punteggio internazionale della sintomatologia prostatica (*International Prostate Symptom Score*, IPSS), anche se si osservano solo piccole variazioni del flusso massimo urinario ( $Q_{max}$ ). Non sono stati inoltre osservati eventi avversi a carico della funzionalità della vescica in pazienti affetti da LUTS per IPB trattati con tadalafil.

L'obiettivo del presente studio è di stimare l'efficacia e la sicurezza di tadalafil per 12 settimane in uomini con LUTS riconducibile ad IPB, attraverso la valutazione della comparsa precoce di efficacia e delle percezioni dei pazienti e dei loro medici sulle variazioni dei sintomi urinari.

Lo studio, RCT, multicentrico, placebo-controllato, in doppio cieco, è stato condotto su pazienti  $\geq 45$  anni, con almeno 6 mesi di screening per LUTS riconducibili a IPB. Lo screening prevedeva l'esame digitale del retto, ma non erano richiesti né la valutazione del volume prostatico né l'esame istologico di conferma di IPB. I soggetti con IPB, con vescica iperattiva, o in terapia per la disfunzione erettile si sono sottoposti a 4 settimane di *wash-out*; i soggetti con un IPSS totale  $\geq 13$  e una  $Q_{max}$  compresa tra 4 e 15 ml/s rilevata tramite uroflussometria sono stati sottoposti ad un periodo di *lead-in* di 4 settimane con placebo. I criteri di esclusione includevano valori di PSA (*prostate-specific antigen*)  $> 10$  ng/ml o un residuo post-minzionale (PVR)  $\geq 300$  ml, uso di finasteride o dutasteride rispettivamente nei 3 o 6 mesi precedenti la seconda visita, esami strumentali condotti sulle basse vie urinarie nei 30 giorni precedenti, ritenzione urinaria o calcoli alle basse vie urinarie nei 6 mesi precedenti, storia pregressa di ostruzione uretrale e/o confermata al collo della vescica, infiammazione neurogena vescicale, clearance della creatinina  $< 30$  ml/min, danno epatico grave, particolari condizioni cardiovascolari e terapia in corso con nitrati.

Le misure di efficacia comprendevano la valutazione dell'IPSS totale, come endpoint primario, della funzionalità erettile (*International Index of Erectile Function-Erectile Function*, IIEF-EF) e dell'impatto sull'iperplasia prostatica (*BPH Impact Index*, BII), come endpoint secondari. Ulteriori endpoint secondari includevano l'IPSS sui sintomi irritativi e ostruttivi, domande sulla nicturia e l'IPSS sulla qualità della vita.

Il *Patient e Clinical Global Impression of Improvement* (PGI-I e CGI-I) sono stati stimati tramite un questionario per valutare la percezione del paziente e del proprio medico riguardo alle variazioni dei sintomi urinari (peggioramento, miglioramento, nessuna variazione).

La sicurezza del tadalafil è stata valutata tramite segnalazione di eventi avversi da parte del paziente, controllo dei parametri vitali in ortostatismo, PVR, uroflussometria e parametri clinici di laboratorio.

I 325 pazienti che soddisfacevano pienamente ai criteri di inclusione durante lo screening sono stati randomizzati a ricevere 5 mg giornalieri di tadalafil ( $n=161$ ) o placebo ( $n=164$ ) per 12 settimane. La randomizzazione è stata stratificata per gravità al basale dei LUTS, paese e storia di disfunzione erettile. Per valutare la continuità dell'efficacia, il PVR e l'uroflussometria, il basale è stato considerato come la situazione alla randomizzazione (settimana 0) e l'endpoint è stato considerato come i valori rilevati alla settimana 12 o all'ultima visita valida dopo la randomizzazione. Le variazioni dei sintomi urinari sono state valutate al basale, alla prima, alla quarta e all'ottava settimana di trattamento e analizzate tramite il test del  $\chi$ -square. Le variabili di efficacia categoriche sono state analizzate con il *Cochran-Mantel-Haenszel test* e le

differenze tra i due gruppi riguardo agli eventi avversi sono state stimate con il *Fisher exact test*.

Al basale, le caratteristiche della popolazione in studio erano distribuite uniformemente tra i due gruppi (età media 65 anni, etnia prevalentemente caucasica) il 35% dei soggetti presentava un IPSS totale  $\geq 20$  e il 38% una  $Q_{\max} < 10$  ml/s.

Dopo 12 settimane di trattamento, è emersa una differenza significativa tra il gruppo in trattamento e il placebo relativamente al miglioramento dell'IPSS totale (-1,9;  $p=0,004$ ) e al miglioramento della disfunzione erettile (4,7;  $p=0,001$ ). Dopo una settimana di trattamento è stata apprezzabile una differenza non significativa tra i due gruppi sul miglioramento dell'IPSS totale (-0,7;  $p=0,146$ ), mentre dopo 4 settimane il tadalafil è risultato significativamente più efficace del placebo (-1,8;  $p=0,003$ ). Relativamente all'impatto sulla IBP (BII), sono emerse differenze tra i due gruppi significative dopo 4 settimane di trattamento (-0,6;  $p=0,029$ ), ma non significative dopo 12 (-0,6;  $p=0,057$ ). Il BII non è stato valutato dopo una settimana di trattamento. Rispetto al placebo, tadalafil è risultato più efficace sui LUTS di tipo ostruttivo ( $p=0,02$ ) e irritativo ( $p=0,002$ ) e sulla qualità della vita ( $p=0,013$ ) ma non sulla nicturia (0,23).

Le analisi di sensibilità stratificate per gravità della sintomatologia e della disfunzione erettile non hanno mostrato nessuna interazione tra la gravità al basale delle due condizioni e le variazioni dell'IPSS. Dal questionario di valutazione personale del miglioramento della sintomatologia (PGI-I e CGI-I), sono emerse differenze significative tra i due gruppi: i pazienti del gruppo attivo e i loro medici hanno avuto l'impressione di un miglioramento dei LUTS che i pazienti del gruppo placebo e i loro medici non hanno apprezzato.

La comparsa di eventi avversi, inclusi i parametri vitali in ortostatismo, è stata omogenea tra i due gruppi. I pazienti in trattamento con tadalafil hanno manifestato eventi avversi lievi e moderati che includevano cefalea e dolore alla schiena; sono stati riportati due eventi avversi gravi: un paziente ad alto rischio cardiovascolare è morto per infarto miocardico, che il medico ha messo in relazione al tadalafil, mentre ad un altro paziente è stata diagnosticata un'endocardite della valvola aortica, non correlabile alla terapia con tadalafil. Tre pazienti con tadalafil ed un paziente in placebo hanno sospeso il trattamento a causa di eventi avversi. In entrambi i gruppi sono emerse piccole variazioni della  $Q_{\max}$  e del PVR, ma nessuna variazione dei parametri di laboratorio.

Nei pazienti con LUTS dovuti a IBP, la somministrazione di 5 mg giornalieri di tadalafil riduce significativamente i sintomi. Il farmaco migliora significativamente la funzione erettile in quei pazienti che soffrono in concomitanza di disfunzione erettile e presenta un buon profilo di sicurezza.

La scarsa numerosità campionaria non ha consentito di raggiungere la significatività in alcune importanti differenze emerse tra i due gruppi, nonostante siano risultate clinicamente rilevanti. È stata avanzata l'ipotesi che le variazioni della funzionalità erettile potessero influenzare anche la gravità dei LUTS o introdurre errori di valutazione dei sintomi. Comunque, l'analisi stratificata per disfunzione erettile non ha evidenziato differenze significative nelle variazioni dell'IPSS dal basale all'endpoint. Infine, i risultati dello studio hanno focalizzato l'attenzione sull'impatto a breve termine del tadalafil, ma questi risultati sono in linea con quelli di uno studio ancora in corso che hanno mostrato la sua efficacia ad un anno di trattamento.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da *Eli Lilly and Company*. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

**Parole chiave:** iperplasia prostatica benigna, disfunzione erettile, tadalafil.

#### Riferimento bibliografico

Porst H. et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011; 4071 1-9. [*Epub ahead of print*].

**Effetti cognitivi dei trattamenti con antipsicotici atipici nei pazienti con Alzheimer: esiti dello studio Clinical Antipsychotic Trials of Interventions Effectiveness-Alzheimer Disease (CATIE-AD)**

A cura della Dott. Giulio Giustarini e del Dott. Marco Tuccori

Disturbi comportamentali e sintomi psichiatrici sono comuni nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer e contribuiscono in maniera marcata alla morbilità della malattia. Diverse classi di farmaci sono state utilizzate per il trattamento di questi sintomi, in modo particolare sono stati utilizzati antipsicotici, sia tipici che atipici. L'impatto dei farmaci antipsicotici atipici quali olanzapina, quietapina e risperidone sulle capacità cognitive dei pazienti con Alzheimer non è, tuttavia, ancora del tutto chiaro.

Questo studio ha analizzato le valutazioni delle funzioni cognitive effettuate durante lo studio Clinical Antipsychotic Trials of Interventions Effectiveness-Alzheimer Disease (CATIE-AD), al fine di valutare gli effetti del tempo e dei trattamenti sulle funzioni cognitive dei pazienti arruolati.

Lo studio osservazionale CATIE-AD è stato sviluppato in collaborazione con il *National Institute of Mental Health* (NIMH) ed ha avuto una durata massima di 36 settimane, svolgendosi attraverso non più di 4 fasi per ogni paziente. La Fase 1 ha avuto inizio con la randomizzazione in doppio cieco di 421 pazienti al trattamento con olanzapina, quietapina, risperidone o placebo. Se il paziente nella Fase 1 sospendeva il trattamento, poteva decidere se entrare nella Fase 2 mediante un'ulteriore randomizzazione, in doppio cieco, che prevedeva uno degli altri trattamenti antipsicotici atipici o il trattamento con citalopram; oppure poteva entrare nella Fase 4, scegliendo che fosse il medico a decidere la terapia, continuando tuttavia a raccogliere i dati. Nella fase 2, il paziente era assegnato mediante randomizzazione, a ricevere un altro antipsicotico rispetto a quello ricevuto nella Fase 1 o a ricevere citalopram. Se il paziente nella Fase 1 aveva ricevuto placebo, nella Fase 2 era randomizzato a ricevere uno qualsiasi dei farmaci antipsicotici in studio o il citalopram. Il paziente nella Fase 2, a fronte di un'ulteriore interruzione, accedeva alla Fase 3 mediante randomizzazione, in aperto, al trattamento con l'antipsicotico atipico non precedentemente assegnato. Per partecipare al trial i pazienti dovevano avere i seguenti criteri di inclusione: demenza del tipo Alzheimer (criteri DSM-IV oppure criteri per una probabile diagnosi della patologia di Alzheimer proposti del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e dell'Alzheimer's Disease and Related Disorder Association*); essere un paziente ambulatoriale assistito a domicilio o in un istituto di assistenza; avere un punteggio *Mini-Mental State Examination* (MMSE) compreso tra 5 e 26; aver manifestato quasi ogni giorno nella settimana precedente o, in modo intermittente, nelle 4 settimane antecedenti l'ingresso in studio, sintomi quali deliri, allucinazioni, agitazione o aggressività; avere una valutazione almeno moderata, della *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS)\* o un rating moderato (o maggiore) secondo il *Neuropsychiatric Inventory* (NPI)\*\*, avvenuti con frequenza almeno settimanale. Erano esclusi i pazienti in terapia antidepressiva o anti-convulsivante per la stabilizzazione dell'umore, mentre erano ammessi pazienti in trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi. Il presente studio ha selezionato, nell'ambito dei pazienti eleggibili, quelli che non riportavano sedazione alla prima visita, per i quali fossero disponibili i dati riguardanti gli anni di studio, almeno le valutazioni delle funzioni cognitive alla prima visita e ad almeno una data del *follow-up*. Il presente studio valuta il cambiamento settimanale e totale (nelle 36 settimane) delle misurazioni delle funzioni cognitive eseguite alla prima, dodicesima, ventiquattresima e trentaseiesima settimana, utilizzando diversi test psico-attitudinali. E' stato ottenuto un punteggio cognitivo riepilogativo mediante calcolo dei valori medi degli *z score* per ogni elemento di valutazione di ciascun test, successivamente normalizzato. Utilizzando il T test o l'ANOVA i valori cognitivi medi alla prima visita sono stati comparati per categorie di età, sesso, anni di studio e centro di arruolamento dello studio. Un'analisi ad effetto misto ha valutato l'effetto di ciascun trattamento nella variazione delle funzioni cognitive. I trattamenti sono stati quindi inclusi nell'analisi, assicurando che il paziente avesse ricevuto almeno due settimane di trattamento (olanzapina, quietapina, risperidone o placebo) prima della valutazione delle funzioni cognitive. Non sono stati inclusi perciò nell'analisi le valutazioni di quei pazienti che si trovavano nella Fase 4 (in aperto). Un ulteriore termine di interazione

temporale ha valutato se vi fosse una differenza nella variazione delle funzioni cognitive rispetto all'inizio dello studio tra i pazienti con uno specifico trattamento, in confronto a quelli con placebo. Un'analisi ulteriore ad effetto misto è stata effettuata in maniera analoga; in questo caso, tutti gli antipsicotici atipici sono stati raggruppati nel confronto con il placebo. Questa ultima analisi ha utilizzato, rispetto alla seconda serie, un maggior numero di dati provenienti dalle valutazioni delle capacità cognitive.

Dei 421 arruolati nello studio CATIE-AD sono stati esclusi 64 pazienti (mancanza di *follow-up* o del dato sugli anni di studio, sedazione alla prima visita). Pertanto sono stati inclusi nelle analisi 357 pazienti. Di questi, 342 pazienti hanno avuto almeno una valutazione a 12 settimane, 320 pazienti almeno una valutazione a 24 settimane e 307 pazienti hanno terminato il follow-up. Il campione in studio era composto dal 46% di uomini con età media di 77,6 anni, una media di 12,3 anni di studio e il 64% di questi era in terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Nelle 36 settimane di follow-up, i pazienti con diagnosi di malattia di Alzheimer, con comportamenti psicotici o aggressivi hanno mostrato un declino nel tempo stabile e significativo in più aree cognitive, evidenziando una perdita di punteggio MMSE (-2,4 punti in 36 settimane,  $p=0,004$ ), nella sotto-scala ADAS\*\*\* (-4,4 punti) e anche nei restanti test effettuati. Non sono state osservate differenze significative nel declino delle funzioni cognitive, misurato con le diverse scale, tra i pazienti in trattamento con i diversi farmaci o con placebo. Il declino nelle valutazioni del MMSE, dell'ADAS-Cog, del BPRS e della valutazione complessiva delle capacità cognitive, che raggruppa i risultati delle diverse scale di valutazione, ha mostrato un andamento lineare in tutti i pazienti, indipendentemente dalla terapia. Nel complesso delle valutazioni cognitive, i pazienti in trattamento con olanzapina e risperidone hanno mostrato un maggior declino rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il MMSE ha dimostrato un declino significativamente maggiore nei pazienti trattati con olanzapina rispetto al placebo, mentre la scala BPRS era significativamente peggiore rispetto al placebo nei pazienti in trattamento con quetiapina.

Nello studio CATIE-AD, in confronto al placebo, il trattamento con antipsicotici atipici è stato associato ad un peggioramento delle funzioni cognitive di entità pari a un anno di deterioramento. Il peggioramento cognitivo dovrebbe essere considerato come un rischio aggiuntivo nel trattamento con antipsicotici atipici dei pazienti con malattia di Alzheimer.

**Parole chiave:** antipsicotici atipici, morbo di Alzheimer, studio osservazionale di coorte

**Conflitto di interessi:** I farmaci per questo studio sono stati forniti da AstraZeneca, Forest, Janssen e Eli Lilly. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto fondi per la ricerca e compensi per attività di consulenza da diverse aziende farmaceutiche.

#### Riferimento bibliografico

Vigen CL et al. Cognitive Effects of Atypical Antipsychotic Medications in Patients With Alzheimer's Disease: Outcomes From CATIE-AD *Am J Psychiatry* 2011; 168: 831-9

#### **\*Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-24 items).**

*È una scala per la valutazione psicopatologica globale (copre aree sintomatologiche relative ai disturbi affettivi, ansiosi e psicotici). La scala prevede la valutazione sia di sintomi che il paziente lamenta che di segni che l'esaminatore osserva. Le aree da considerare sono: lavoro, rapporti intimi, rapporti con familiari, rapporti con persone al di fuori della famiglia, cura dell'igiene e della persona, tempo libero, utilizzazione dei servizi sociali). La valutazione risulta in:*

*Lieve=compromissione in 1 area, non molto evidente.*

*Moderata= compromissione evidente in 1-2 aree.*

*Marcata= compromissione notevole in 3 aree o compromissione lieve in 3-7 aree.*

*Grave= compromissione totale in più di 3 aree o lieve in tutte o quasi tutte le aree.*

#### **\*\*NeuroPsychiatric Inventory**

*È una scala strutturata in cui si valuta, attraverso un'intervista al caregiver, la presenza nel soggetto di deliri, allucinazioni, aggressività, ansia, euforia, apatia, disinibizione, irritabilità, attività motoria aberrante, disturbi del sonno, disturbi dell'alimentazione, rilevando sia la gravità dei sintomi (punteggio da 0 a 3) che la loro frequenza (punteggio da 0 a 4). Inoltre si registra con un punteggio da 0 a 5 l'entità dello stress che tali sintomi causano al caregiver. Ogni disturbo riceve un punteggio finale ottenuto*



moltiplicando il punteggio relativo alla gravità per quello relativo alla frequenza. Un punteggio da 9 a 12 indica che il disturbo è grave, da 5 a 8 che è moderato, da 1 a 4 che è lieve.

### \*\*\* ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale)

L'ADAS-Cog è costituito da due scale una cognitiva e una non cognitiva che possono essere somministrate insieme o separatamente a seconda delle necessità. Consiste di 12 test atti a valutare la memoria a breve e medio termine; l'orientamento temporo-spaziale; il linguaggio; la prassia; l'attenzione e la concentrazione. I punteggi della parte cognitiva dell'ADAS vanno da zero, che equivale ad assenza di errore ovvero di deficit, a un massimo di 75, che indica invece un deficit grave in tutti i test. La parte non cognitiva dell'ADAS comprende la valutazione della presenza o assenza di depressione, pianto, deliri, allucinazioni, deambulazione compulsiva, aumento dell'attività motoria e grado di cooperazione durante i test. Il punteggio a ciascuna di queste aree comportamentali viene assegnato in un range da 0 (nessun deficit ad un test o assenza di uno specifico comportamento) a 5 (deficit di massima gravità ad un test o comparsa molto frequente di un comportamento). Il punteggio per la parte non cognitiva, risultante dalla somma ai punteggi assegnati nelle sette sezioni comportamentali, può andare da 0 a 35. Il punteggio totale varia da 0 a 110.

## Effetti della riduzione nella dieta dell'apporto di sodio unita a terapia antipertensiva con ACE inibitori e sartani su proteinuria e pressione arteriosa: uno trial clinico con arruolamento casuale

A cura del Dott. Dario Botti

Nei pazienti nefropatici cronici il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con un ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina o sartano protegge a lungo termine sia rene che sistema cardiovascolare, apparentemente grazie all'effetto su proteinuria e pressione arteriosa. La riduzione nell'introito giornaliero di sodio potrebbe essere più efficace che il doppio blocco del sistema RAAS nel migliorare questi valori, dato che nei pazienti nefropatici il regime dietetico sodico è sempre considerevolmente più alto rispetto alle dosi raccomandate.

Lo scopo dello studio è paragonare gli effetti sulla proteinuria e sulla pressione arteriosa del regime dietetico iposodico rispetto all'aggiunta di un bloccante del recettore dell'angiotensina a dose massima, o la loro combinazione, nei pazienti nefropatici non diabetici che già assumevano un ACE inibitore alle massime dosi.

Lo studio è stato condotto in Olanda, presso il Dipartimento di Medicina Interna dell'University Medical Center di Groningen; è un *trial* clinico con arruolamento casuale, in cui sono stati arruolati pazienti >18 anni, con pressione arteriosa >127/75 mmHg e con proteinuria >1 g/die durante una terapia antipertensiva con un ACE inibitore ad alte dosi (lisinopril 40 mg/die) e con clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min. Sono stati esclusi pazienti con pressione arteriosa >180/110 mmHg. Altri criteri d'esclusione sono stati malattie concomitanti quali diabete mellito, ipertensione renale, riduzione della clearance della creatinina di almeno 6 ml/min nell'ultimo anno, un evento cardiovascolare nei sei mesi precedenti, terapie immunosoppressive o con FANS, gravidanza e allattamento.

L'outcome primario è stata la proteinuria; l'outcome secondario la misura della pressione arteriosa.

Dopo lo screening, hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati randomizzati 54 pazienti, dei quali 52 hanno completato lo studio. Tutti sono stati trattati per sei settimane con un sartano (valsartan 320 mg/die) o placebo, entrambi in combinazione con, consecutivamente, un regime dietetico iposodico (50 mmol di Na/die) e un regime dietetico normale (200 mmol di Na/die), sempre con la terapia di base con lisinopril 40 mg/die. Per dieta iposodica si è intesa un'introduzione ottimale di Na pari a 50 mmol/die (1,2 g Na/die o 3 g NaCl/die), mentre per dieta normosodica si è intesa un'introduzione di 200 mmol/die di Na (4,8g/die di Na o 12 g/die di NaCl)

L'impostazione di un regime dietetico iposodico in aggiunta all'ACE inibitore ha ridotto il peso corporeo dei pazienti da  $89 \pm 3$  kg a  $87 \pm 2$  kg ( $p < 0,001$ ). Si è osservata inoltre la tendenza alla riduzione della prevalenza di edemi declivi: da 18 (35%) a 8 (15%) pazienti ( $p < 0,057$ ).

L'albumina plasmatica e le proteine plasmatiche sono aumentate in modo statisticamente significativo, rispettivamente da  $38 \pm 1$  g/L a  $40 \pm 1$  g/L ( $p < 0,001$ ) e da  $68 \pm 1$  g/L a  $71 \pm 1$  g/L.

L'aggiunta di un bloccante dei recettori per l'angiotensina non ha modificato questi parametri, mentre l'aggiunta di un bloccante dei recettori per l'angiotensina e la dieta iposodica alla terapia con ACE inibitore ha dato risultati sovrapponibili a quanto osservato per l'aggiunta della dieta iposodica da sola alla terapia con ACE inibitore.

Per quanto riguarda l'outcome primario, la proteinuria media dei pazienti in terapia con ACE inibitore era di 1,68 g/die (IC 95%; 1,31 - 2,14). L'aggiunta di un bloccante del recettore dell'angiotensina alla terapia con ACE inibitore ha mediamente ridotto la proteinuria a 1,44 g/die (1,07 - 1,93) ( $p < 0,003$ ) rispetto all'aggiunta di una dieta iposodica che l'ha ridotta a 0,85 g/die (0,66 - 1,10) ( $p < 0,001$ ), mentre l'aggiunta sia di un sartano che della dieta iposodica la proteinuria al valore di 0,67 g/die (0,50 - 0,91) ( $p < 0,001$ ).

I risultati ottenuti hanno permesso agli autori di affermare che la riduzione della proteinuria con l'introduzione di un regime dietetico iposodico durante una terapia con ACE inibitori è stata significativamente più efficace rispetto all'aggiunta di un sartano ed è sovrapponibile alla riduzione avvenuta con ACE inibitore, sartano e dieta iposodica.

Relativamente all'outcome secondario, la pressione sistolica media era  $134 \pm 3$  mmHg durante la terapia con ACE inibitore senza restrizioni dietetiche. Il valore non è sostanzialmente cambiato con l'introduzione in terapia del sartano ( $131 \pm 3$  mmHg), ma ha subito una riduzione in seguito all'introduzione del regime dietetico iposodico, in aggiunta al sartano ( $121 \pm 2$  mmHg;  $p < 0,001$ ). La dieta iposodica in associazione all'ACE inibitore ha indotto una riduzione della pressione arteriosa a  $123 \pm 3$  mmHg,  $p < 0,001$ .

La riduzione della pressione arteriosa sistolica in seguito all'introduzione di un regime iposodico è stata significativamente più alta ( $-7 \pm 1\%$ ) rispetto all'aggiunta in terapia di un bloccante del recettore dell'angiotensina ( $-2 \pm 1\%$ ). Inoltre, la riduzione della pressione arteriosa in seguito all'introduzione sia del bloccante del recettore per l'angiotensina che della dieta iposodica alla terapia con ACE inibitore ( $-9 \pm 1\%$ ) non è stata statisticamente significativa rispetto alla riduzione della pressione arteriosa osservata aggiungendo solo la dieta iposodica all'ACE inibitore ( $-7 \pm 1\%$ ).

La pressione diastolica media era  $80 \pm 2$  mmHg durante la terapia con ACE inibitore, l'aggiunta di un bloccante dei recettori per l'angiotensina ha provocato una riduzione del  $4 \pm 2\%$  ( $p < 0,002$ ), mentre l'aggiunta della dieta iposodica a questo regime ha provocato una riduzione del  $11 \pm 2\%$  ( $p < 0,001$ ). La dieta iposodica in aggiunta all'ACE inibitore ha provocato una riduzione della pressione sistolica pari al  $7 \pm 2\%$ ,  $p < 0,001$ .

I risultati dimostrano che un regime dietetico iposodico raccomandato dalle linee-guida è molto più significativo che un doppio blocco del sistema RAAS nel ridurre proteinuria e pressione arteriosa nei pazienti nefropatici non diabetici. Ciò supporta lo sforzo continuo di pazienti e operatori sanitari nel ridurre l'introito giornaliero di sodio nella dieta.

Lo studio presenta dei limiti, evidenziati dagli autori stessi, relativi sia al basso numero di pazienti arruolati che al limitato periodo di trattamento

**Parole chiave:** Regime dietetico iposodico, Proteinuria, Pressione arteriosa, Nefropatici, Farmaci bloccanti il sistema RAAS

**Conflitto di interessi:** Lo studio è stato finanziato da Novartis.

#### Referenza bibliografica

Slagman MCJ et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. BMJ 2011;343:d4366 doi: 10.1136/bmj.d4366



**Il tiotropio migliora la funzione polmonare nei pazienti con asma grave non controllata: uno studio randomizzato controllato**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Alcuni pazienti con asma grave rimangono sintomatici e ostruiti nonostante seguano il trattamento raccomandato fino alle massime dosi consigliate: corticosteroidi inalatori (ICS) più  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione (LABA). Il tiotropio, un agente anticolinergico per via inalatoria a lunga durata d'azione, potrebbe rappresentare un broncodilatatore efficace in questi pazienti.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di due dosi (5 e 10  $\mu\text{g}/\text{die}$ ) di tiotropio in pazienti con asma severa non controllata, i cui sintomi non sono adeguatamente controllati con almeno un dosaggio alto di ICS più un trattamento con LABA (linee guida GINA - *Global Initiative for Asthma*).

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, crossover con tre periodi di trattamento di 8 settimane ciascuno. Sono stati inclusi i pazienti ambulatoriali dai 18 ai 75 anni, con anamnesi positiva per asma da almeno 5 anni ed una diagnosi in corso di asma grave persistente. I pazienti presentavano ostruzione persistente e sintomatologia asmatica (punteggio dell'Asthma Control Questionnaire  $>1,5$ ; percentuale del volume espiratorio massimo in un secondo [ $\text{FEV}_1$ ] post-broncodilatatore  $<80\%$  rispetto al valore previsto; percentuale della capacità vitale forzata [FVC] a 30 minuti dopo l'inalazione di  $4 \times 100 \mu\text{g}$  di salbutamolo somministrato al momento dello screening  $<70\%$ ) nonostante la terapia con alte dosi di ICS ( $>800 \mu\text{g}$  di budesonide o equivalente) e di un LABA. Tutti i pazienti hanno ricevuto ciascuno 3 trattamenti in sequenza casuale di 8 settimane.

Secondo un disegno crossover, 5, 10  $\mu\text{g}$  di tiotropio o placebo sono stati somministrati attraverso l'inalatore Respimat. Il trattamento in studio è stato assunto al mattino, come terapia aggiuntiva al mantenimento di ogni paziente in terapia asmatica. Un inalatore dosato di salbutamolo (100  $\mu\text{g}$  per ogni puff) è stato fornito come farmaco di sicurezza durante tutto lo studio.

L'endpoint primario è stato definito come picco  $\text{FEV}_1$  (entro 3 ore dopo la somministrazione) determinato alla fine di ogni periodo di trattamento di 8 settimane mediante spirometria. Il livello basale era definito come pretrattamento  $\text{FEV}_1$  misurato al mattino 10 minuti prima della somministrazione di uno qualsiasi dei farmaci somministrati nello studio. Questa terapia è stata seguita da una terapia di mantenimento, seguita a sua volta da uno qualsiasi dei farmaci utilizzati nello studio. Il valore  $\text{FEV}_1$  è stato determinato nel corso di un periodo di 24 ore. Gli endpoint di sicurezza includevano qualsiasi evento avverso, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa nelle prime 3 ore dopo la somministrazione ed analisi ematologiche di routine.

I pazienti sono stati arruolati tra agosto 2006 e novembre 2007. Di 132 pazienti selezionati 110 erano eleggibili per lo studio, 107 (54% pazienti di sesso femminile; di età media pari a 55 anni) sono stati randomizzati e 100 hanno completato tutti i 3 periodi di trattamento.

Il picco medio aggiustato di risposta del  $\text{FEV}_1$  nelle prime 3 ore dopo la somministrazione, alla fine delle 8 settimane di trattamento (endpoint primario) è risultato significativamente superiore al placebo con entrambe le dosi di tiotropio (5  $\mu\text{g}$ , differenza rispetto al placebo 139 ml [95% CI, 96-181 ml],  $P < 0,001$ ; 10  $\mu\text{g}$ , differenza rispetto al placebo 170 ml [95% CI, 128-213 mL],  $P < 0,001$ ). Tra i gruppi di differente dosaggio di tiotropio non è stato possibile dimostrare differenze statisticamente significative (differenza tra le dosi 32 ml [95% CI, 11-75 ml];  $P = 0,40$ ). Non sono state rilevate delle interazioni nel periodo di trattamento. Alla fine dell'intervallo di dosaggio, la misurazione della  $\text{FEV}_1$  è risultata significativamente maggiore per entrambe le dosi di tiotropio rispetto al placebo (5  $\mu\text{g}$ , differenza rispetto al placebo 86 mL [95% CI, 41 - 132 ml],  $P < 0,001$ ; 10  $\mu\text{g}$ , differenza rispetto al placebo 113 ml [95% CI, 41-132 ml],  $P < 0,001$ ), ma non è stata dimostrata nessuna differenza significativa tra i gruppi di dosaggio con tiotropio ( $P = 0,31$ , di non inferiorità).

Le valutazioni spirometriche nelle 24 ore in un sottogruppo di pazienti ( $N = 67$ ) ha dimostrato significativi miglioramenti nella  $\text{FEV}_1$  per entrambi i trattamenti rispetto al placebo ( $P < 0,001$ ).

Il *Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire* (Mini-AQLQ) e il diario elettronico hanno mostrato un cambiamento minimo nei punteggi della qualità di vita nel periodo intero di trattamento di 0,1 punti per entrambi i trattamenti attivi rispetto al placebo (non significativo) e nessuna differenza significativa nei punteggi dei sintomi misurati con il diario elettronico.

Gli eventi avversi sono stati riportati nel 40%, 42% e il 50% dei pazienti trattati rispettivamente con placebo, 5 µg e 10 µg di tiotropio. In 7 pazienti, gli eventi sono stati correlati all'assunzione del farmaco: esacerbazione dell'asma (placebo), dolore addominale superiore (5 µg di tiotropio), reflusso gastro-intestinale, afta epizootica, candidosi orale e in 4 pazienti secchezza della bocca (10 µg di tiotropio). Gli eventi avversi gravi sono stati riportati in 5 pazienti: 2, durante il trattamento con placebo (artrosi e aggravamento di asma), 2 durante la somministrazione di 5 µg di tiotropio (polmonite/pleurite, interruzione del trattamento e gastrite) e 1 durante la somministrazione di 10 µg di tiotropio (angioedema). Nessuno evento grave è stato considerato correlato all'assunzione del farmaco. Non sono stati osservati alterazioni della pressione arteriosa, frequenza cardiaca, anomalie ematochimiche o elettrocardiografiche che potrebbero essere attribuite alla somministrazione del farmaco in studio.

Il trattamento con tiotropio ha portato ad una broncodilatazione significativa nei pazienti con asma grave non adeguatamente controllata dal trattamento massimale secondo le linee guida, tra cui una combinazione di alte dosi di ICS più trattamento LABA. L'effetto broncodilatatore è sovrapponibile tra i 2 dosaggi, tuttavia, non è stato associato ad un miglioramento significativo percepito dal paziente in qualsiasi *outcome* correlato.

Il punto di forza dello studio è la capacità di individuare i cambiamenti negli endpoint primari di FEV<sub>1</sub>. La dimensione dello studio, la mancanza di un periodo di *washout* e la durata breve hanno limitato la capacità di rilevare cambiamenti riferiti agli *outcome* secondari dei pazienti, come lo stato di salute correlato all'asma e l'uso di farmaci salvavita.

L'aggiunta di tiotropio nella terapia di mantenimento con alte dosi di ICS più LABA potrebbe risultare in una marcata broncodilatazione dei pazienti con asma grave non controllata, che rimangono sintomatici e ostruiti nonostante una terapia ottimale.

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato finanziato dalla Boehringer Ingelheim and Pfizer. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse case farmaceutiche.

**Parole chiave:** tiotropio, asma, RCT.

#### Referenza bibliografica

Kerstjens HA et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(2): 308- 314.

*In Italia, le specialità in commercio a base di tiotropio sono:*

*Spiriva, os inal 30 cps 18 µg/erogaz*

*Spiriva Respimat, soluz inal 60 dosi 2,5 µg/erogaz*

*Le indicazioni approvate sono:*

*nella terapia broncodilatatoria di mantenimento nel sollievo dei sintomi in pazienti con bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).*

### Combinazione di adapalene- perossido di benzoile e limeciclina nel trattamento dell'acne vulgaris da moderata a grave: uno studio multicentro, controllato, randomizzato, in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Gli antibiotici per via orale in associazione con un retinoide topico, con o senza perossido di benzoile (BPO) sono tra i trattamenti di prima scelta per l'acne vulgaris da moderata a grave. Tra le varie combinazioni a dose fissa, il trattamento una volta al giorno con adapalene 0,1% e BPO 2,5% (A/BPO) in gel ha mostrato i suoi benefici in diversi studi in doppio cieco, randomizzati e controllati, rispetto alle monoterapie con adapalene e BPO.

Le tetracicline sono storicamente un trattamento convenzionale per l'acne vulgaris, in particolare per l'acne papulo-pustolosa non sensibile a terapia topica, e la limeciclina (tetraciclina di seconda generazione) può essere considerata come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'acne vulgaris.

Precedenti studi clinici hanno dimostrato che una combinazione di limeciclina 300 mg e adapalene in gel 0,1% ha determinato una riduzione significativa delle lesioni totali, infiammatorie e non, rispetto alla limeciclina più veicolo nel trattamento dell'acne da moderato a grave. Più recentemente, uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato ha dimostrato l'efficacia superiore della combinazione di 100 mg di doxociclina orale con A/BPO rispetto alla sola doxociclina nel trattamento dell'acne grave.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di limeciclina orale con A/BPO in gel rispetto alla sola limeciclina più veicolo nel trattamento dell'acne vulgaris da moderata a grave.

Lo studio è stato condotto nel 2009 in 32 centri distribuiti in 9 Paesi (Francia, Italia, Belgio, Svezia, Germania, Polonia, Messico, Brasile e Australia). I soggetti arruolati erano di età compresa tra i 12 e i 35 anni e presentavano acne moderata o grave come definito dall'*Investigator's Global Assessment* (IGA; score di 3 o 4 su una scala da 0 a 5). I soggetti ammissibili dovevano presentare almeno 20 lesioni infiammatorie, tra 30 e 120 lesioni non-infiammatorie e non più di 3 lesioni nodulo-cistiche sul viso escluso il naso.

I criteri di esclusione erano rappresentati da: acne conglobata, fulminante o altre condizioni dermatologiche che potessero interferire con il trattamento o le valutazioni effettuate; tutte le donne dovevano presentare test di gravidanza negativo prima e durante lo studio.

I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere limeciclina orale (300 mg/die al mattino + gel A/BPO (1 volta al giorno la sera) o limeciclina orale + gel veicolo, per 12 settimane.

Inoltre, è stato incoraggiato l'uso di detergenti delicati prima di applicare il farmaco in studio, e di una lozione idratante al mattino per il trattamento sintomatico della pelle secca o irritata. Sono state fornite, infine, creme solari con fattore di protezione solare 50 da utilizzare in caso di attività all'aperto.

L'*outcome* primario è stata la valutazione dell'efficacia e della sicurezza in condizioni basali e a 2,4, 8 e 12 settimane. Le variabili di efficacia erano rappresentate da cambiamenti nella conta delle lesioni totali, infiammatorie e non, il miglioramento delle lesioni totali (scarso, sufficiente, buono, eccellente) e la frequenza di successo (% di soggetti con IGA score tra 0 e 1).

La sicurezza è stata valutata ad ogni visita attraverso la valutazione dell'incidenza di eventi avversi e la tollerabilità locale. Eritema, desquamazione, secchezza e prurito/bruciore sono stati valutati su una scala da 0 (nessuno) a 3 (grave).

Sono stati inclusi nello studio 378 soggetti: 191 hanno ricevuto limeciclina+A/BPO e 187 limeciclina+veicolo. Il tasso di interruzione precoce è stato basso (6,8%) e simile tra i due gruppi. Solo 3 soggetti nel gruppo limeciclina+A/BPO hanno interrotto lo studio a causa di reazioni avverse. I due gruppi presentavano, globalmente, IGA score confrontabili e un numero simile di lesioni totali, infiammatorie e non all'inizio dello studio.

La riduzione percentuale mediana dal basale alle 12 settimane è risultata significativamente maggiore ( $P < 0,001$ ) nel gruppo limeciclina+A/BPO (mediana: -74,1%) rispetto al gruppo limeciclina+veicolo (mediana: -56,8%). Una differenza statisticamente significativa era stata già osservata alla visita dopo 2 settimane (-25,6% vs -18,2%,  $p < 0,001$ ), dimostrando una più rapida insorgenza dell'effetto con il trattamento in combinazione).

La frequenza di successo terapeutico è stata significativamente superiore (47,6% vs 33,7%,  $P = 0,002$ ) nei soggetti trattati con la combinazione limeciclina+A/BPO.

Entrambi i tipi di lesioni si sono ridotte in maniera significativa a 12 settimane ( $P < 0,001$ ) con un inizio di azione rapido dalla settimana 2 per le lesioni non-infiammatorie e dalla settimana 4 per quelle infiammatorie.

La frequenza di eventi avversi è risultata paragonabile nei 2 gruppi: 16 pazienti e 24 eventi (8,4%) vs 15 pazienti e 20 eventi (8,0%), rispettivamente. La maggior parte degli eventi sono stati lievi o moderati. Il più comune evento avverso è stata la cefalea; sono state, inoltre,

riportate reazioni dermatologiche simili per entrambi i gruppi (4,2% vs 1,6% rispettivamente). Globalmente, una buona tollerabilità locale è stata ottenuta per i due gruppi di trattamento. La proporzione dei soggetti soddisfatti o molto soddisfatti del trattamento è stata simile nei 2 gruppi, ma il numero dei soggetti risultati molto soddisfatti era maggiore nel gruppo limeciclina+A/BPO.

La tripla combinazione di A/BPO più antibiotici orali include tre diversi agenti farmacologici con diverse proprietà e modi d'azione ed è in linea con le linee guida internazionali sul trattamento delle più severe forme di acne. La tripla combinazione è superiore come efficacia se paragonata alla terapia con i singoli componenti e con la combinazione di due componenti.

La combinazione limeciclina+A/BPO determina un aumento significativo del successo terapeutico e una maggiore riduzione delle lesioni nel trattamento dell'acne moderata o grave con un più rapido inizio d'azione rispetto al trattamento con sola limeciclina.

**Conflitto di interesse:** Gli autori hanno ricevuto compensi per lo svolgimento di questo studio. Due autori sono dipendenti dello sponsor, Galderma, che ha anche finanziato lo studio.

**Parole chiave:** acne vulgaris, adapalene-perossido di benzoile, limeciclina, RCT.

**Riferimento bibliografico:** Dréno B. et al. Combination therapy with adapalene-benzoyl peroxide and oral lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a multicentre, randomized, double-blind controlled study. *BJD* 2011 165, 383-390.

### **Associare farmaci per migliorare i risultati del trattamento antidepressivo: risultati a breve e lungo termine di uno studio randomizzato in singolo cieco (CO-MED)**

A cura del prof. Giuseppe Nocentini

Il trattamento del paziente depresso è normalmente effettuato utilizzando un solo farmaco. Eppure, in linea teorica, è possibile che l'associazione di 2 antidepressivi sia più efficace per una serie di motivi. Tra questi, il fatto che un antidepressivo ha sempre una quota di pazienti che non rispondono al trattamento ma rispondono ad un altro. È poi possibile pensare ad effetti sinergici tra i trattamenti, come dimostrato dall'esperienza clinica e da qualche studio clinico di breve durata che ha arruolato un piccolo numero di pazienti.

Scopo di questo studio è stato valutare se pazienti con depressione non-psicotica moderatamente severa rispondano meglio (a breve e lungo termine) al trattamento combinato con 2 diverse associazioni di antidepressivo (bupropione/escitalopram o venlafaxina/mirtazapina) rispetto al trattamento con solo escitalopram.

Lo studio, svolto negli USA ha arruolato 665 pazienti ambulatoriali affetti da depressione maggiore di natura non psicotica attraverso 6 siti non specialistici e 9 siti per assistenza psichiatrica, a partire dal marzo 2008 fino a febbraio 2009. Potevano essere arruolati nello studio pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni che rispondevano ai criteri del DSM-IV-TR per depressione maggiore ricorrente o cronica (in questo caso l'episodio grazie al quale venivano arruolati durava da almeno 2 anni). La depressione doveva essere presente da almeno 2 mesi e presentare almeno 16 dei 17 punti del *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D). Sono stati esclusi pazienti con una chiara resistenza al trattamento antidepressivo in anamnesi, con malattia psicotica, i pazienti bipolari e quelli per i quali si riteneva necessario il ricovero.

Lo studio CO-MED è uno studio randomizzato in singolo cieco controllato con placebo che ha valutato l'efficacia a breve (7 settimane) e a lungo (12 settimane) termine di combinazioni di antidepressivi come prima scelta nel trattamento dei pazienti depressi.

I pazienti di controllo sono stati inizialmente trattati con escitalopram 10 mg/die. Il dosaggio poteva essere raddoppiato dopo 4 settimane nel caso in cui gli effetti avversi lo permettessero

e il punteggio del *Quick Inventory of Depressive Symptomatology—Clinician-Rated* (QIDS-C, con un punteggio massimo di 16) fosse risultato più alto di 5 dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Una pillola al giorno con placebo è stata somministrata a partire dal quindicesimo giorno di trattamento. A 4 settimane, sono state somministrate 2 pillole al giorno nel caso in cui fosse stato deciso di raddoppiare la dose dell'escitalopram. I pazienti del gruppo sperimentale bupropione/escitalopram hanno assunto bupropione a lento rilascio 150 mg/die la prima settimana e 300 mg/die a partire dalla seconda settimana di trattamento. L'escitalopram (10 mg/die) è stato somministrato a partire dal quindicesimo giorno di trattamento. Il dosaggio di escitalopram poteva essere raddoppiato dopo 4 settimane nel caso in cui gli effetti avversi lo permettessero e il QIDS-C score fosse risultato più alto di 5 dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. In alternativa o in aggiunta, il clinico poteva decidere di portare il dosaggio del bupropione a 400 mg/die (200 mg, 2 volte al giorno). Dopo 6 settimane (e nelle visite successive), nel caso in cui QIDS-C score fosse ancora più alto di 5, il dosaggio massimo consentito era comunque 400 mg/die bupropione e 20 mg/die escitalopram. I pazienti del gruppo venlafaxina/mirtazapina hanno assunto venlafaxina a lento rilascio 37,5 mg/die per 3 giorni e 75 mg/die per altri 4 giorni. La dose è stata aumentata a 150 mg/die a partire dalla seconda settimana di trattamento. Quindici giorni dall'inizio del trattamento, nel caso in cui il punteggio QIDS-C risultasse più alto di 5, è stata aggiunta mirtazapina 15 mg/die. Dopo 4 settimane, se il punteggio QIDS-C rimaneva più alto di 5, il dosaggio della venlafaxina veniva portato a 225 mg/die e/o il dosaggio della mirtazapina a 30 mg/die. Dopo 6 settimane, nel caso in cui il punteggio QIDS-C permaneva più alto di 5, il dosaggio della mirtazapina veniva portato a 45 mg/die. Dopo 8 settimane, nel caso in cui il punteggio QIDS-C permaneva più alto di 5, il dosaggio della venlafaxina veniva portato a 300 mg/die. Questi ultimi erano i dosaggi massimi somministrabili.

In tutti i gruppi, il cieco riguardava solo il paziente e si riferiva al secondo farmaco somministrato dopo 2 settimane, cioè il placebo, l'escitalopram (quando somministrato in associazione al bupropione) e la mirtazapina. Sia i medici coordinatori dello studio, che i medici di famiglia sapevano quale trattamento facevano i pazienti. Era vietato l'uso di altri antidepressivi oltre a quelli del protocollo, ma era permessa la prescrizione di ansiolitici, quella di farmaci per malattie intercorrenti o per contrastare gli effetti avversi degli antidepressivi; era permessa anche la psicoterapia e altre pratiche di supporto.

Durante la prima visita, i pazienti hanno compilato un questionario denominato *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report* (QIDS-SR) con un punteggio massimo di 16. Poi sono stati visitati alle settimane 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, and 28 e ogni volta hanno compilato lo stesso questionario. Dopo 12 settimane di trattamento, un paziente usciva dallo studio se non aveva ottenuto almeno un miglioramento della sintomatologia, quantizzabile come un punteggio inferiore a 10 alle 12<sup>a</sup> settimana.

L'*end-point* primario dello studio era di valutare il numero di pazienti in remissione entro 12 settimane dall'inizio del trattamento nei diversi gruppi. È stato considerato in remissione un paziente che presentava in due visite consecutive un punteggio inferiore a 6 in una e inferiore a 8 nell'altra. *End-point* secondari sono stati: numero di pazienti in remissione al termine dello studio, rapporto col clinico e allontanamento spontaneo dallo studio, livello dell'ansia, operatività quotidiana, qualità della vita, effetti avversi (frequenza e intensità), effetti avversi che hanno richiesto trattamento, sintomi maniacali e disfunzioni cognitive e operazionali.

Alla visita d'ingresso il punteggio medio di HAM-D era di 23,8 (SD=4,8) e quello QIDS-SR di 15,5 (SD=4,3). Circa metà dei pazienti era disoccupato e due terzi erano donne. Più dei tre quarti soffrivano di depressione maggiore ricorrente. Più di metà sono stati arruolati durante un episodio di depressione maggiore cronica.

A 12 settimane, i gruppi trattati con le combinazioni di farmaci non sono risultati diversi dal gruppo controllo (monotrattamento) sia relativamente alla remissione, alla risposta e alla qualità di vita. Nei diversi gruppi, il 37,7-38,8% dei pazienti ha avuto remissione e il 51,6-52,4% dei pazienti ha mostrato una riduzione > 50% del QIDS-SR.

L'unica differenza significativa è stata quella a carico degli effetti avversi del gruppo venlafaxina/mirtazapina rispetto al monotrattamento con escitalopram, anche se c'è da notare che proprio in questo gruppo è stato rilevato un maggior numero di sintomi avversi (dolori alle orecchie, visione annebbiata, irritabilità, ecc.) alla prima visita. Comunque, anche apportando le opportune correzioni statistiche, le differenze con il gruppo controllo relativamente alla frequenza massima e all'intensità massima degli effetti avversi hanno una  $p < 0,0001$  e una



$p=0,0008$  rispettivamente con un OR di circa 2. Anche nell'altro trattamento in associazione (bupropione/escitalopram) è stata rilevata una tendenza ad un aumento di effetti avversi, complessivamente non significativa. D'altra parte, valutando il dato più in dettaglio e apportando le opportune correzioni statistiche, le differenze con il gruppo controllo relativamente alla frequenza massima e all'intensità massima degli effetti avversi hanno una  $p=0,06$  e una  $p=0,003$  rispettivamente con un OR di circa 1,5. In questo stesso gruppo è stata annotata una tendenza non significativa a terminare in anticipo lo studio ( $p=0,10$ ). Situazione simile è stata osservata dopo 7 mesi, sia relativamente all'efficacia delle terapie che agli effetti avversi. Tra l'altro le risposte al trattamento presentano un aumento marginale a 7 mesi rispetto alle risposte osservate dopo 12 settimane in tutti i gruppi (meno del 10%).

Per quanto il numero dei pazienti arruolati in questo studio sia superiore agli altri studi che hanno affrontato lo stesso argomento, il gruppo dei pazienti considerati potrebbe non rappresentare tutte le tipologie di pazienti affetti da depressione maggiore cronica o ricorrente. Inoltre le dosi utilizzate potrebbero essere inferiori a quelle ottimali e i clinici hanno effettuato lo studio senza essere in cieco.

Uno studio precedente, che ha arruolato meno pazienti, ha concluso che i trattamenti di antidepressivi in combinazione (mirtazapina/venlafaxina, ad esempio) sono più efficaci del monotrattamento con fluoxetina (Am J Psychiatry 2010; 167:281-288). Probabilmente la conclusione differente rispetto allo studio qui presentato è dovuta al breve trattamento (6 settimane) al termine del quale la fluoxetina è risultata per lo più inefficace rispetto alle combinazioni (remissioni nel 25% dei pazienti rispetto al 46-58%). Anche le tipologie dei pazienti erano leggermente diverse.

Il trattamento in associazione del paziente depresso, almeno relativamente alle associazioni e ai dosaggi utilizzati, non ha alcun vantaggio rispetto al monotrattamento sia a breve che a lungo termine. Il trattamento venlafaxina/mirtazapina ha dimostrato un aumentato rischio di effetti avversi rispetto al monotrattamento.

Gli editoriali di accompagnamento commentano in modo diverso i risultati presentati nello studio: Tamminga afferma che il *trial* è condotto con rigore e i risultati sono affidabili. Discutendo altri *trial* apparsi sullo stesso numero della rivista e riguardanti altre patologie psichiatriche, l'autrice sostiene che le nostre conoscenze relative alla patogenesi delle malattie psichiatriche sono inadeguate e quindi l'unica possibilità è affidarsi a studi clinici capaci di dire se l'associazione tra farmaci migliora o meno la risposta alla terapia. Nonostante sia ragionevole ritenere che l'associazione di più farmaci possa portare benefici al paziente, al momento l'unica risposta è quella empirica. Ovviamente, l'auspicio è che nuove ricerche siano in grado di definire le patogenesi delle condizioni psichiatriche, permettendo di progettare terapie su basi razionali. Secondo Coryell, autore dell'altro editoriale, la differenza tra lo studio CO-MED (qui riassunto) e quelli di Blier et al (Am J Psychiatry 2010; 167:281-288 e Eur Neuropsychopharmacol 2009; 19:457-465) è dovuto al tipo di pazienti depressi arruolati nello studio. Ovviamente nella risposta al farmaco occorre considerare anche l'effetto placebo ed è stato chiaramente dimostrato da Khan et al che nei pazienti depressi con un HAM-D di 23-24 la risposta al farmaco non è significativamente diversa da quella del placebo (J Clin Psychopharmacol 2002; 22:40-45). In effetti, nello studio CO-MED sono stati reclutati pazienti di questo tipo, ma anche Blier et al hanno reclutato pazienti con un HAM-D simile e, quindi, le differenze di risultato sono difficilmente imputabili alla gravità dei pazienti. D'altra parte, nello studio CO-MED il numero di pazienti melanconici è di gran lunga inferiore a quello degli studi di Blier et al e i pazienti melanconici hanno una patologia più grave a parità di punteggio HAM-D. Inoltre, non è sufficientemente specificato come nello studio CO-MED siano state valutate le caratteristiche melanconiche e quindi è impossibile dire se la re-analisi del *subset* melanconico nello studio CO-MED sia affidabile.

Un altro fattore che mette in discussione i risultati raggiunti dallo studio CO-MED è la coesistenza di criteri in qualche modo contrapposti: l'assenza di resistenza al trattamento e un alto grado di cronicità. Inoltre, nessuno dei pazienti arruolati ha fatto una terapia antidepressiva relativa all'episodio depressivo che ha permesso il reclutamento e circa metà dei pazienti reclutati sono cronici (cioè hanno un episodio depressivo da più di 2 anni). Per cui si deduce che un gran numero di pazienti arruolati nel CO-MED non sono stati trattati per un lungo periodo di tempo con una appropriata terapia antidepressiva. Dato che un certo numero



di studi suggerisce che più è distante l'inizio della terapia dall'insorgenza della depressione, più è alta la resistenza al trattamento, lo studio CO-MED potrebbe aver arruolato un gran numero di pazienti resistenti a qualsiasi trattamento.

Infine Coryell ritiene che lo studio CO-MED sia, paradossalmente, troppo numeroso. In grandi studi è possibile che sia più difficile aderire al protocollo dello studio, anche in considerazione della competizione tra i diversi siti di reclutamento che hanno come obiettivo quello di raggiungere un alto numero di pazienti reclutati e che hanno come protagonisti clinici molto motivati. Non è sorprendente notare come sia stato dimostrato che più è alto il numero di centri che partecipano ad uno studio sull'effetto degli antidepressivi, più è alto l'effetto placebo.

Coryell conclude l'editoriale affermando che, d'altra parte, è comunque possibile che il risultato dello studio CO-MED sia vero e che gli studi di Blier et al abbiano portato a conclusioni sbagliate. L'autore rimane comunque convinto che occorra individuare, all'interno dei pazienti depressi, sottogruppi di pazienti che potrebbero rispondere meglio ad un dato trattamento prima di effettuare grandi studi su popolazioni eterogenee.

**Conflitti di interesse:** Alcuni autori dichiarano di avere avuto compensi da alcune industrie farmaceutiche.

**Parole chiave:** RCT, anti-depressivi in associazione, depressione maggiore

#### Riferimenti bibliografici

Coryell W. The search for improved antidepressant strategies: is bigger better? Am J Psychiatry 2011 Jul;168:664-6.

Rush AJ et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. Am J Psychiatry 2011 Jul;168(7):689-701. Epub 2011 May 2.

Tamminga CA. When is polypharmacy an advantage? Am J Psychiatry. 2011 Jul;168(7):663.

### Studio di farmacocinetica e farmacodinamica di Fase I dell'inibitore multichinasi sorafenib in associazione a clofarabina e citarabina nella leucemia recidivata/refrattaria pediatrica

A cura del Dott. Gianluca Miglio

In circa il 20% dei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA), le cellule leucemiche hanno mutazioni nei geni che codificano per gli enzimi ad attività chinasi *FMS-like tyrosine kinase 3* (FLT3) e c-KIT, e nella maggior parte dei pazienti può essere rilevata un'attività alterata nelle vie di segnale che coinvolgono le chinasi *phosphoinositide 3-kinase (PI3-K)/AKT* e *RAF/MEK*; l'attivazione costitutiva di una o più vie di segnale si associa a una prognosi peggiore. FLT3 è inoltre espressa praticamente in tutte le leucemie linfoblastiche acute infantili, specialmente nei pazienti con riarrangiamento del gene *MLL* e in quelli con iperdiploidia. Pertanto, gli inibitori delle vie di segnale chinasiche costituiscono un ragionevole approccio terapeutico per queste condizioni. Il sorafenib è un inibitore, somministrabile *per os*, delle chinasi C-RAF, di B-RAF, di c-KIT, di FLT3, dei recettori  $\alpha$  e  $\beta$  del *platelet-derived growth factor (PDGF)*, dei recettori 1, 2 e 3 del *vascular endothelial growth factor (VEGF)* e di molte altre chinasi intracellulari. Sono già stati pubblicati studi di Fase I sul sorafenib condotti su pazienti adulti con leucemie acute o con LMA di nuova diagnosi.

Il presente studio ha esaminato la tossicità, la farmacocinetica e la farmacodinamica del sorafenib in associazione a clofarabina e citarabina in bambini con leucemia recidivata/refrattaria.

Criteri di eleggibilità sono stati: età  $\leq 21$  anni; diagnosi di leucemia recidivata o refrattaria; punteggio Lansky o Karnofsky\*  $> 50$ ; frazione di accorciamento  $\geq 25\%$  all'ecocardiogramma; *pulse* ossimetrico  $\geq 93\%$  in aria ambientale; bilirubina sierica  $\leq 2,0$  mg/dL, ALT  $\leq 4$  volte il limite superiore normale, amilasi e lipasi  $\leq 2$  volte il limite superiore normale e clearance della

creatinina aggiustata per l'età  $\geq 70$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sono stati esclusi i pazienti con recidiva durante il trattamento con il sorafenib o con scarsa risposta (inferiore alla remissione parziale) a precedenti trattamenti con clofarabina e citarabina in associazione; pazienti con pressione arteriosa diastolica (PD)  $>95^{\circ}$  percentile per l'età, nonostante una gestione medica ottimale; pazienti sottoposti a interventi chirurgici, con eventi di emorragia/sanguinamenti significativi entro 4 settimane, con storia di episodi di trombosi o embolia, di angina o di infarto del miocardio entro 6 mesi; pazienti con storia di aritmie che hanno richiesto il trattamento; pazienti in gravidanza o che stavano allattando; pazienti con malattie sistemiche che li avrebbero potuti esporre a un rischio non dovuto. L'intervallo dalla precedente terapia è stato 14 giorni per la chemioterapia standard, 30 giorni per i farmaci in studio. Il sorafenib (150 mg/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> bid) è stato somministrato da solo i giorni 1-7, in associazione a clofarabina (40 mg/m<sup>2</sup>) e citarabina (1000 mg/m<sup>2</sup>) i giorni 8-12 (*strato uno*); se ben tollerato, di nuovo da solo fino al giorno 28. I pazienti sottoposti a trapianto entro 6 mesi o con infezioni micotiche entro 1 mese sono stati trattati con clofarabina 20 mg/m<sup>2</sup> (*strato due*). Per il trattamento della reazione dermatologica mano-piede e dei *rash* cutanei sono stati forniti gli interventi di supporto raccomandati, compresa l'applicazione di creme idratanti, l'adozione di guanti di cotone e/o di ciabatte e la somministrazione di farmaci analgesici. La risposta del midollo osseo è stata valutata il giorno 22 e successivamente in caso di ipoplasia. In base al giudizio del medico i partecipanti hanno ricevuto successivi cicli di sorafenib+clofarabina/citarabina, terapia di mantenimento con solo sorafenib oppure sono stati sottoposti al trapianto.

La tossicità dose-limitante (TDL) è stata valutata durante il primo ciclo di terapia e ha compreso la valutazione di: qualunque tossicità non ematologica correlata alla terapia di grado 3 o 4, fatta eccezione per l'aumento di grado 3 dei livelli dell'amilasi, della lipasi e della bilirubina totale, oppure l'aumento di grado 3 o 4 dei livelli della ALT e della AST, asintomatiche con regressione a un grado inferiore al 2 di aumento entro 14 giorni; l'ipokaliemia, l'ipocalcemia, l'ipofosfatemia o l'ipomagnesiemia di grado 3, correggibile con la supplementazione orale; le infezioni o la febbre di grado 3. L'ipertensione dose-limitante è stata definita come un valore di PD  $>25$  mmHg il 95° percentile per l'età e il genere o un aumento della PD non controllata entro 14 giorni attraverso un solo farmaco antipertensivo. La tossicità ematologica è stata considerata solo in caso di ipocellularità o aplasia midollare (conta assoluta dei neutrofili  $<300$  cellule/ $\mu$ L e di piastrine  $<20000$  cellule/ $\mu$ L) per oltre 56 giorni osservata in assenza di leucemia o di altre cause. La dose massima tollerata (DMT) è stata definita come il livello di dose alla quale  $<6$  pazienti della coorte ha manifestato TDL.

Per gli studi di farmacodinamica, campioni di midollo sono stati prelevati prima del trattamento e il giorno 8. Le cellule mononucleate sono state marcate con un *panel* di anticorpi monoclonali per identificare i blasti leucemici. Inoltre, per esaminare lo stato di attivazione delle vie chinasiche, le cellule sono state trattate con anticorpi anti-: fosfo-AKT (Ser473), fosfo-4E-BP1 (Thr37/46) e fosfo-S6RP (Ser235/236), coniugati ad Alexa-Fluor 488 o 647 e analizzate tramite citometria a flusso. Per gli studi di farmacocinetica, 3 mL di sangue sono stati prelevati i giorni 7 e 12, prima della somministrazione del sorafenib e 2, 4, 5 e 7,5 h dopo. La concentrazione del farmaco e del suo metabolita attivo, sorafenib *N*-ossido, è stata determinata nel plasma tramite HPLC-spettrometria di massa tandem. La concentrazione plasmatica media alla stato stazionario ( $C_{ss,ave}$ ) è stata calcolata come media della concentrazione dei campioni raccolti.

Tra settembre 2009 e ottobre 2010, sono stati trattati 12 pazienti (7 maschi; età 6-17 anni) con leucemie acute (11 con LMA e 1 con leucemia dei precursori delle cellule T iniziale): 10 secondo il protocollo dello strato uno e 2 secondo quello dello strato due. Nel primo gruppo, 6 pazienti hanno ricevuto sorafenib 150 mg/m<sup>2</sup> e 4 sorafenib 200 mg/m<sup>2</sup>; nel secondo gruppo entrambi i pazienti hanno ricevuto sorafenib 200 mg/m<sup>2</sup>. In tutti i pazienti sono state osservate reazioni mano-piede e/o *rash* cutanei. Tossicità dermatologiche di grado 3 sono state osservate in 2 pazienti nello strato uno e in 1 paziente nello strato 2. Non è stata osservata alcuna tossicità cutanea dose-limitante nei 6 pazienti nello strato uno dopo la diminuzione della dose a 150 mg/m<sup>2</sup>. Per il gruppo sorafenib 200 mg/m<sup>2</sup>, la sospensione del trattamento è avvenuta in media la prima volta al giorno 13 (*range* 9-19); al giorno 11,5 (*range* 8-15) per quello sorafenib 150 mg/m<sup>2</sup>. Tutte le tossicità cutanee si sono risolte entro 1-2 settimane dalla sospensione del farmaco con gli interventi di supporto. Per lo strato uno la DMT di sorafenib calcolata è stata 150 mg/m<sup>2</sup> bid (massimo 300 mg). A causa della scarsità

dei pazienti eleggibile per lo strato 2, l'arruolamento è stato sospeso e non è stata determinata alcuna dose raccomandata. La somministrazione del sorafenib è stata ripresa dopo la risoluzione della tossicità cutanea e tutti, eccetto un paziente, l'hanno ben tollerata.

Al basale è stata rilevata la fosforilazione di AKT (n=3), di 4E-BP1 (n=9) e di S6RP (n=8). Al giorno 8, indipendentemente dallo status di FLT3, è diminuita sia la percentuale di cellule positive sia l'intensità di fluorescenza misurata per fosfo-AKT, fosfo-4E-BP1 e fosfo-S6RP. Le  $C_{ss,ave}$  calcolate di sorafenib sono state  $6,5 \pm 3,6$  mg/L per la dose  $200 \text{ mg/m}^2$  e  $7,0 \pm 1,8$  mg/L per quella  $150 \text{ mg/m}^2$ ; quelle di sorafenib N-ossido  $2,0 \pm 1,8$  mg/L e  $2,5 \pm 1,2$  mg/L rispettivamente. Pertanto, la conversione del sorafenib nel suo metabolita è risultata pari al 33% (range 17%-69%) e al 39% (range 19%-50%), rispettivamente ai giorni 7 e 12. Saggi *in vitro* hanno dimostrato che in confronto al sorafenib, sorafenib N-ossido è meno selettivo, sebbene più affine a FLT3 con duplicazioni tandem interne (DTI ; $K_d$  94 vs 70 nM). Dopo 7 giorni di terapia con il solo sorafenib, 10 pazienti hanno raggiunto una diminuzione mediana dal basale della percentuale dei blasti midollari del 66% (range 9%-95%), mentre 2 hanno mostrato un aumento pari al 2% e al 17%. Quattro/5 pazienti con LMA FLT3-DTI e 3/6 con LMA FLT3 *wild-type* hanno ottenuto una diminuzione dei blasti superiore al 50%. Dopo aver ricevuto sorafenib in associazione a clofarabina e citarabina, 6 pazienti con LMA (FLT3-DTI n=3, FLT3 *wild-type* n=3) hanno raggiunto una remissione completa, 2 (FLT3-DTI n=2) una remissione completa con recupero incompleto delle conte ematiche e 1 (FLT3 *wild-type*) una remissione parziale.

La dose raccomandata di sorafenib somministrato per 5 giorni in associazione a clofarabina ( $40 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ ) e citarabina ( $1000 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ ) a bambini con leucemie recidivate/refrattarie che non sono stati sottoposti di recente a trapianto o che non hanno avuto infezioni micotiche è  $150 \text{ mg/m}^2$  bid. La reazione mono-piede e i rash cutanei sono TDL e richiedono un attento monitoraggio.

Il sorafenib, in combinazione con clofarabina e citarabina è tollerato e la combinazione dimostra un'attività terapeutica nel trattamento di pazienti pediatrici con LMA recidivata/refrattaria.

**Parole chiave:** sorafenib, leucemie pediatriche, studio di Fase I.

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato finanziato in parte da aziende farmaceutiche. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

#### Referenza bibliografica

Inaba H. et al. et al., Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3293-3300.

\* La scala di Lansky (pazienti < 16 anni) o di Karnofsky (pazienti > 16 anni) sono delle scale di valutazione, con un punteggio da 0 a 100% (100%= normale, senza segni di malattia; 10%= paziente terminale in rapida progressione) sullo stato di benessere e sulla capacità di svolgere le normali attività quotidiane da parte di pazienti oncologici. Vengono spesso utilizzati per valutare la possibilità di instaurare un trattamento chemioterapico standard o se, per esempio, è necessaria una modificazione delle dosi di farmaco abitualmente utilizzate.

### Efficacia e tollerabilità del pegloticase per il trattamento della gotta cronica in pazienti refrattari alla terapia convenzionale. Due studi randomizzati controllati

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

I pazienti affetti da gotta cronica refrattaria alla convenzionale terapia con allopurinolo necessitano di un trattamento alternativo in grado di controllare le manifestazioni invalidanti della malattia, correlate alla deposizione tissutale di cristalli di acido urico (UA). Il pegloticase, formulazione pegilata dell'enzima urato-ossidasi (o uricasi) di mammifero, prodotto con tecnologia a DNA ricombinante, è stato sviluppato per rispondere a tale esigenza: l'urato-

ossidasi, di cui l'uomo è sprovvisto, catalizza l'ossidazione enzimatica dell'UA, prodotto terminale della degradazione catabolica delle purine, ad allantoina che, essendo molto più solubile (da 5 a 10 volte) dell'UA, non cristallizza nei liquidi biologici e viene eliminata per via renale.

L'obiettivo degli studi è quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità del pegloticase nel trattamento della gotta cronica refrattaria.

I due studi di fase III (C0405 e C0406), identici tra loro per il disegno clinico, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati, sono stati condotti fra giugno 2006 ed ottobre 2007 in 56 centri reumatologici statunitensi, canadesi e messicani. I criteri di inclusione sono: età  $\geq 18$  anni; presenza dei criteri per la definizione di gotta cronica refrattaria, quali concentrazioni sieriche di UA  $\geq 8$  mg/dl e almeno 1 delle seguenti manifestazioni cliniche di malattia: 3 o più episodi di gotta riportati dal paziente nei 18 mesi precedenti l'arruolamento, 1 o più tofi, diagnosi clinica o radiografica di artropatia gottosa; intolleranza o refrattarietà al trattamento con allopurinolo, quest'ultima intesa come mancata normalizzazione dei valori di UA dopo 3 o più mesi di trattamento con la massima dose prescritta dal medico curante di allopurinolo. I criteri di esclusione sono: deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (per emolisi/metemoglobinemia associate alla somministrazione di urato-ossidasi ricombinante non modificata); precedente trattamento con farmaci contenenti uricasi; stato gravidico; angina instabile; ipertensione non controllata ( $>150/95$  mmHg); aritmie cardiache; scompenso cardiaco congestizio; trattamento emodialitico; trapianto di organo solido. Alla settimana 1, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere: 8 mg di pegloticase ogni 2 settimane, 8 mg di pegloticase ogni 4 settimane o ogni mese, alternati al placebo, o solo placebo in 250 ml di NaCl 0,9% e.v. in 2 ore. I pazienti che ricevevano farmaci antigottosi sono stati sottoposti ad 1 settimana di *washout*. La profilassi di attacchi gottosi (con 0,6 mg di colchicina 1-2/die o FANS) ha avuto inizio la settimana precedente la prima infusione ed è stata proseguita per tutta la durata del trattamento. La profilassi di eventuali reazioni correlate all'infusione (IR) è stata assunta da ogni paziente prima del trattamento (2 dosi da 60 mg di fexofenadina *per os* la sera e la mattina precedenti l'infusione; 1 g di paracetamolo; 200 mg di idrocortisone ev, appena prima dell'infusione).

L'*endpoint* primario è rappresentato dal raggiungimento di livelli sierici di UA  $<6$  mg/dl per un tempo complessivo  $\geq 80\%$  dell'intera durata dello studio a 3 (settimane 9-13) e 6 (settimane 21-25) mesi (la [UA] sierica è stata misurata al tempo 0; 2 e 24h dopo l'infusione iniziale; prima di ogni infusione bisettimanale; a 2h, 1 e 7 giorni dopo le infusioni alle settimane 9 e 21; a 2h e 7 giorni dopo le infusioni alle settimane 11 e 23). L'*endpoint* primario è stato valutato analizzando separatamente i dati di ogni trial. Gli *endpoint* secondari (rivalutati al tempo 0 ed alle settimane 13, 19 e 25) includono: risoluzione dei tofi; riduzione dei pazienti con attacchi gottosi e del numero di attacchi nel singolo paziente nei mesi 1-3 e 4-6; riduzione del numero di articolazioni dolenti e tumefatte; miglioramento della sintomatologia dolorosa (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ) *pain scale*), della disabilità (HAQ-Disability Index, HAQ-DI) e della qualità della vita (36-Item Short Form Health Survey, SF-36). La sicurezza è stata valutata mediante anamnesi ed esame obiettivo bisettimanali, monitoraggio degli eventi avversi (AE), emocromo con formula, esami ematochimici e delle urine mensili. Gli AE insorti durante o 2h dopo l'infusione sono stati considerati IR e hanno richiesto la valutazione standardizzata di: esame obiettivo, ECG, dosaggio sierico della triptasi. Sicurezza ed *end point* secondari sono stati valutati analizzando insieme i dati di entrambi i lavori.

I dati riportati sono stati ottenuti mediante analisi *intent-to-treat* su una popolazione totale di 202 soggetti (104 arruolati nel trial C0405 e 108 nel C0406), cioè tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno un'infusione. Le popolazioni sono risultate simili nei 2 trial e tra i gruppi di trattamento; malattie metaboliche e renali erano comuni e comorbidità o fattori di rischio cardiovascolari (CV) erano presenti in oltre l'80% dei partecipanti. Nello studio C0405 l'*endpoint* primario è stato raggiunto in 20 pazienti su 43 del gruppo trattato bisettimanalmente con pegloticase (47%; 95%CI, 31%-62%), in 8 dei 41 soggetti randomizzati a ricevere il farmaco ogni mese (20%; 95%CI, 9%-35%) ed in nessun paziente del gruppo placebo (0/20; 95%CI, 0%-17%;  $p < 0,001$  e  $< 0,04$  confrontando il gruppo placebo vs trattamento bisettimanale e mensile, rispettivamente). Nello studio C0406 l'*endpoint* primario è stato raggiunto in 16 pazienti su 42 del gruppo trattato bisettimanalmente (38%;

95%CI, 24%-54%), in 21 dei 43 soggetti randomizzati a ricevere il farmaco ogni mese (49%; 95%CI, 33%-65%) ed in nessun paziente del gruppo placebo (0/23; 95%CI, 0%-15%;  $p=0,001$  e  $<0,001$ , rispettivamente). Analizzando i dati di entrambi i trial, l'endpoint primario è stato raggiunto in 36 pazienti su 85 del gruppo trattato bisettimanalmente (42%; 95%CI, 32%-54%), in 29 dei 84 soggetti randomizzati a ricevere il farmaco ogni mese (35%; 95%CI, 24%-46%) ed in nessun paziente del gruppo placebo (0/43; 95%CI, 0%-8%;  $p<0,001$  e  $<0,001$ , rispettivamente). Per gli endpoint secondari: la risoluzione di 1 o più tofi si è osservata rispettivamente nel 40 e nel 21% dei pazienti dei gruppi trattati bisettimanalmente e mensilmente vs il 7% dei controlli ( $p<0,002$  e  $p=0,20$ , rispettivamente); non vi è riduzione statisticamente significativa dei pazienti con attacchi gottosi e del numero di attacchi nel singolo paziente nei mesi 1-3 e 4-6; il numero di articolazioni dolenti e tumefatte è inferiore nei gruppi trattati; sintomatologia dolorosa, disabilità e QoL migliorano significativamente dopo l'introduzione in terapia di pegloticase. Più del 90% dei trattati ha presentato 1 o più AE. AE gravi si sono verificati più frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto il farmaco bisettimanalmente (24%; 95%CI 15%-34%) e mensilmente (23%; 95%CI 14%-33%) vs il placebo (12%; 95%CI 4%-25%). L'evento avverso più comune erano le riacutizzazioni della patologia, manifestatesi nell'80% dei soggetti dei 3 gruppi in studio. IR, risoltesi prontamente e senza sequele, si sono presentate nel 26%, 42% e 5% dei soggetti randomizzati a ricevere pegloticase ogni 2 o 4 settimane e placebo, rispettivamente; rappresentando la principale causa di interruzione del trattamento. Si sono registrati 7 decessi (4 trattati, di cui 2 per AE CV, e 3 controlli). Si è verificato, inoltre, un IMA non fatale nel gruppo di pazienti assegnato al farmaco. Non è stato osservato alcun evento avverso CV nel gruppo di controllo.

In pazienti affetti da gotta cronica, intolleranti o refrattari al trattamento convenzionale con allopurinolo, che presentino elevate [UA] sieriche, il trattamento con 8 mg di pegloticase ogni 2 o 4 settimane per 6 mesi è in grado di riportare i livelli sierici di UA  $<6$  mg/dl

**Parole chiave:** pegloticase; gotta cronica refrattaria; RCT

**Conflitti di interesse:** molti autori hanno ricevuto rimborsi dalla Savient Pharmaceuticals per partecipare a questo lavoro e/o per l'organizzazione/presenza al meeting della FDA Arthritis Advisory Committee sul pegloticase nel giugno 2009.

**Bibliografia:**

Sundy JS et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. JAMA. 2011 Aug 17;306(7):711-20.

*Il farmaco Pegloticase (commercializzato dalla Savient Pharmaceuticals con il nome Krystexxa), non ancora disponibile in Italia, è stato approvato il 14 settembre 2010 dalla FDA, con l'indicazione all'uso in pazienti adulti affetti da gotta cronica refrattaria al trattamento convenzionale con allopurinolo. E' in corso di approvazione presso l'EMA.*

**Apixaban associato a terapia antiaggregante dopo una sindrome coronarica acuta**

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

I pazienti con sindromi coronariche acute spesso presentano eventi ischemici ricorrenti, nonostante la terapia antiaggregante, le procedure di rivascolarizzazione e le altre misure preventive secondarie. La terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K riduce l'incidenza degli eventi ischemici ricorrenti dopo un infarto miocardico, ma aumenta anche il rischio di sanguinamento quando viene associata all'aspirina o all'aspirina più clopidogrel. Apixaban, farmaco inibitore diretto e selettivo del fattore Xa, attivo per via orale, ha dimostrato di ridurre l'incidenza di episodi di tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica e di prevenire gli eventi tromboembolici nei pazienti con fibrillazione atriale non candidati ad una terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina k.



Tenendo in considerazione i risultati del precedente trial *APPRAISE* (*Circulation* 2009; 119:2877-85), è stato condotto il presente studio clinico di fase 3 *Apixaban per la prevenzione degli eventi ischemici acuti-2* (*APPRAISE-2*) per stabilire se, in pazienti ad alto rischio con una sindrome coronarica acuta, il beneficio di apixaban nella riduzione degli eventi ischemici sia superiore all'aumentato rischio di sanguinamento.

Si tratta di un trial clinico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 858 centri in 39 Paesi. Il criterio di inclusione principale era una sindrome coronarica acuta (infarto miocardico, con o senza sopraslivellamento del tratto ST, o angina instabile) nei 7 giorni precedenti, con sintomi di ischemia miocardica della durata di 10 minuti associati o ad una condizione di riposo del paziente o a elevati livelli degli enzimi cardiaci o a depressione dinamica del tratto ST o a elevazione di 0,1 mV o più. I pazienti che presentavano questo criterio erano eleggibili per lo studio se la loro condizione era clinicamente stabile e se stavano assumendo il trattamento standard dopo la sindrome coronarica acuta, costituito dall'aspirina o dall'aspirina più eventuali farmaci antagonisti del recettore P2Y12. I pazienti eleggibili dovevano inoltre presentare due o più delle seguenti caratteristiche di alto rischio: un'età  $\geq 65$  anni, diabete mellito, infarto miocardico nei 5 anni precedenti, malattia cerebrovascolare, malattie vascolari periferiche, insufficienza cardiaca clinica o una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $< 40\%$  in associazione ad un evento indice, compromissione della funzione renale con una clearance della creatinina calcolata  $< 60$  ml/min e nessuna rivascolarizzazione dopo l'evento indice.

I pazienti sono stati randomizzati, secondo un rapporto 1:1, a ricevere apixaban, alla dose di 5 mg due volte al giorno, o il corrispondente placebo. I pazienti con una clearance della creatinina  $< 40$  ml/min al momento della randomizzazione sono stati assegnati in modo casuale a ricevere apixaban alla dose di 2,5 mg due volte al giorno o il corrispondente placebo. L'*outcome* primario di efficacia era il composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico. L'*outcome* primario di sicurezza era rappresentato dai sanguinamenti maggiori, così come definiti dalla *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)*.

Gli *outcome* secondari comprendevano il composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico o angina instabile; il composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico o emorragico o sanguinamento fatale; e il composito di morte per qualsiasi causa, infarto miocardico o ictus ischemico o emorragico. Sono stati randomizzati 7392 pazienti in un periodo compreso tra il 17 marzo 2009 e il 18 novembre 2010. I pazienti randomizzati presentavano una mediana di 6 giorni dopo l'evento indice di sindrome coronarica acuta e di 2 giorni dopo l'interruzione della terapia antitrombotica parenterale. La durata mediana del *follow-up* dalla randomizzazione è stata di 240 giorni tra i pazienti del gruppo apixaban e di 242 giorni tra i pazienti del gruppo placebo. I partecipanti del *trial* presentavano un elevato tasso di diabete mellito, pregresso infarto miocardico, malattia cerebrovascolare e vascolare periferica, insufficienza cardiaca o disfunzione ventricolare sinistra, funzione renale compromessa e la maggior parte dei pazienti non aveva subito procedure di rivascolarizzazione in seguito all'evento indice. Più della metà dei pazienti al momento dell'arruolamento presentavano tre o più caratteristiche definite ad alto rischio.

L'evento indice è stato un infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST in circa il 40% dei pazienti, un infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST nel 42% dei pazienti e un'angina instabile nel 18% dei pazienti. Oltre il 52% dei pazienti è stato sottoposto ad angiografia coronarica, il 44% ad un intervento coronarico percutaneo e il 55% è stato trattato con terapia medica.

Al momento della randomizzazione, quasi tutti i pazienti (97%) assumevano aspirina, la maggior parte dei quali (81%) in associazione ad un farmaco antiaggregante antagonista del recettore P2Y12, prevalentemente clopidogrel. Dei 7392 pazienti randomizzati, 7315 (99%) hanno assunto almeno una dose del farmaco in studio; 8,5% dei pazienti ha assunto il dosaggio ridotto di apixaban o il placebo corrispondente. 863 dei 3673 pazienti che hanno assunto almeno una dose di apixaban (23,5%) e 746 dei 3642 che hanno assunto almeno una dose di placebo (20,5%) hanno interrotto l'assunzione del farmaco in studio prima della fine del trial ( $p=0,002$ ). L'esposizione mediana al farmaco in studio è stata di 175 giorni (range interquartile 66-293) tra i pazienti del gruppo apixaban e di 185 giorni (range interquartile 75-298) tra i pazienti del gruppo placebo. Cause dell'interruzione del trattamento in studio sono



stati gli eventi avversi (8,5% nel gruppo apixaban vs 6,5% nel gruppo placebo) e la revoca del consenso (5,3% vs 4,2% rispettivamente).

Il numero finale degli eventi primari di efficacia è stato 572, il 61% del numero inizialmente previsto. L'outcome primario di efficacia di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico si è verificato in 279 pazienti (7,5%) del gruppo apixaban e in 293 pazienti (7,9%) del gruppo placebo (HR con apixaban 0,95; 95% IC, 0,80-1,11, p=0,51). Per quanto riguarda gli altri outcome secondari di efficacia non si sono verificate differenze tra i due gruppi di trattamento. L'outcome primario di efficacia di apixaban rispetto al placebo è stato simile sia tra i pazienti in terapia antiaggregante combinata (7,2% vs 7,5%) sia in quelli in terapia con aspirina da sola (9% vs 9,8%).

L'outcome primario di sicurezza di sanguinamento maggiore TIMI si è verificato in 46 dei 3673 pazienti (1,3%) che hanno assunto almeno una dose di apixaban rispetto ai 18 dei 3642 pazienti (0,5%) che hanno assunto almeno una dose di placebo (HR con apixaban 2,59, 95% IC, 1,50-4,46, p=0,001). Rispetto ai pazienti del gruppo placebo, i pazienti del gruppo apixaban hanno presentato un maggior numero di sanguinamenti fatali (5 vs 0), di emorragia intracranica (12 vs 3), di sanguinamenti sia maggiori che non clinicamente rilevanti (117 vs 45), e di sanguinamento totale (679 vs 305); hanno inoltre ricevuto maggiori trasfusioni rispetto ai pazienti del gruppo placebo (144 [3.9%] vs 73 [2.0%]). L'aumento degli episodi di sanguinamento con apixaban, rispetto al placebo, è stato osservato sia nei pazienti in terapia antiaggregante combinata (1,3% vs 0,6%) sia nei pazienti in terapia con la sola aspirina (1,1% vs 0,1%).

Apixaban, farmaco inibitore del fattore Xa, somministrato per os alla dose di 5 mg due volte al giorno, in pazienti ad alto rischio in terapia con aspirina o con aspirina più clopidogrel dopo una sindrome coronarica acuta, ha comportato un significativo aumento degli episodi di sanguinamento, tra cui sanguinamenti fatali ed emorragie intracraniche, senza una significativa riduzione degli eventi ischemici ricorrenti.

L'aumento degli eventi di sanguinamento con apixaban ha condotto i partecipanti a sospendere l'assunzione del farmaco stesso determinando l'interruzione anticipata del trial.

Sono necessari ulteriori studi per determinare se per altre popolazioni di pazienti i risultati possano essere diversi o se esistano interventi concomitanti in grado di cambiare il profilo rischio-beneficio dell'associazione di un farmaco anticoagulante ad una terapia antiaggregante.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato dalle case farmaceutiche Bristol-Myers Squibb e Pfizer. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti da diverse case farmaceutiche.

**Parole chiave:** Apixaban, sindrome coronarica acuta, APPRAISE-2

**Referenze bibliografiche:**

Alexander JH et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Eng J Med 2011; 365:699-708.

*\*Apixaban è stato approvato dall'EMA nel maggio 2011 per la prevenzione di episodi tromboembolici venosi in chirurgia ortopedica, ma attualmente non è ancora in commercio in Italia.*

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dr.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**  
**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

---



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun

danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. 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 ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), 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](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---

---