

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Apixaban versus warfarin in pazienti con fibrillazione atriale*: studio ARISTOTELE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/127654> 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 88 del 15.10.2011

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

- Nilotinib verso imatinib per il trattamento di pazienti con leucemia mieloide cronica, di nuova diagnosi in fase cronica positiva per il cromosoma Philadelphia: trial ENESTnd randomizzato di fase 3 con follow-up di almeno 24 mesi
- Sicurezza ed efficacia di vildagliptin versus placebo in pazienti con diabete tipo 2 e insufficienza renale moderata o severa: uno studio prospettico di 24 settimane randomizzato e placebo-controllato
- Omalizumab in pazienti con orticaria idiopatica cronica refrattaria agli antistaminici: uno studio RCT dose-ranging.
- Singola dose giornaliera di gentamicina in lattanti e bambini. Studio prospettico di coorte per valutare sicurezza e ruolo del monitoraggio terapeutico per minimizzare la tossicità
- Utilizzo di antidepressivi in pazienti anziani tra il 2000 e il 2007 in Lombardia: andamento della prescrizione e appropriatezza
- Apixaban versus warfarin in pazienti con fibrillazione atriale*: studio ARISTOTELE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation).
- Efficacia e sicurezza di pregabalin vs lamotrigina in pazienti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi: studio clinico di fase III, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli
- Antipertensivi di uso comune e disturbi alle basse vie urinarie: risultati del sondaggio tenutosi nella BACH (Boston Area Community Health)
- Rischio cardiovascolare da farmaci anti-infiammatori non-steroidi: revisione sistematica di studi osservazionali che usano la popolazione generale non-trattata come controllo

Nilotinib verso imatinib per il trattamento di pazienti con leucemia mieloide cronica, di nuova diagnosi in fase cronica positiva per il cromosoma Philadelphia: trial ENESTnd randomizzato di fase 3 con follow-up di almeno 24 mesi

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nilotinib è un inibitore di BCR-ABL progettato per essere più potente e selettivo di imatinib nel trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) di nuova diagnosi. È stata dimostrata per nilotinib una più elevata frequenza di remissione molecolare e una remissione citogenetica migliore con un *follow-up* minimo di 12 mesi rispetto a imatinib.

In questo lavoro vengono presentati i dati relativi allo studio ENESTnd riguardanti l'efficacia di nilotinib rispetto a imatinib in pazienti con LMC dopo un *follow-up* minimo 24 mesi.

Lo studio ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials–newly diagnosed patients*) è uno studio di fase 3, multicentro, *open-label* e randomizzato, che ha incluso pazienti con diagnosi di LMC positiva per il cromosoma Philadelphia nei 6 mesi precedenti lo studio, con una funzione d'organo conservata e un *performance status* ≥ 2 , secondo il *Eastern Cooperative Oncology Group*. I criteri di esclusione comprendevano: precedente trattamento con inibitori delle tirosinchinasi (eccetto imatinib per meno di 2 settimane) o altri trattamenti medici per LMC per più di 2 settimane (eccetto idrossiurea o anagrelide). I pazienti con funzionalità cardiaca alterata sono stati esclusi ed è stato proibito l'uso di derivati cumarinici, di farmaci inibitori o induttori del CYP3A4 o di qualsiasi farmaco che potesse alterare l'intervallo QT. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere nilotinib 300 mg 2 volte/die, nilotinib 400 mg 2 volte/die o imatinib 400 mg 1 volta/die, tutti per via orale. La randomizzazione è stata stratificata in base al punteggio ottenuto secondo il sistema classificativo sviluppato da *Sokal** (RR basso, intermedio o alto) al momento della diagnosi. I risultati di efficacia sono stati ottenuti mediante analisi *intent-to-treat*.

L'*endpoint* primario è stato la remissione molecolare maggiore (MMR) a 12 mesi, mentre l'*endpoint* secondario principale è stato la valutazione della MMR durevole a 24 mesi. La MMR è stata misurata sulla base della valutazione dei *breakpoint* b3a2 e b2a2, ed è stata definita, secondo la Scala Internazionale [BCR-ABL^{IS}] come livelli di trascrizione di BCR-ABL nel sangue periferico $\leq 0,1\%$, con almeno 3000 geni di controllo per ogni campione. La remissione molecolare completa (CMR), definita per una riduzione dei livelli di trascrizione di BCR-ABL ≥ 4 log ([BCR-ABL^{IS}] $\leq 0,1\%$; CMR⁴) richiedeva almeno 8100 geni di controllo; mentre una CMR con una riduzione dei livelli di trascrizione di BCR-ABL $\geq 4,5$ log ([BCR-ABL^{IS}] $\leq 0,0032\%$; CMR^{4,5}) richiedeva almeno 25614 geni di controllo. La metodica impiegata per la quantificazione dell'espressione genica è stata la Q-RT-PCR. La perdita della MMR è stata definita come valori di BCR-ABL $> 0,1\%$, con un incremento ≥ 5 volte del più basso valore di BCR-ABL raggiunto fino a quel punto, successivamente confermato da un'analisi in doppio dello stesso campione. La perdita di risposta doveva poi essere confermata da una PCR su un altro campione a 4 settimane. I pazienti con una MMR sia a 12 che a 24 mesi senza perdita documentata di remissione nel periodo intercorrente, sono stati definiti aventi MMR durevole a 24 mesi. . Altri *endpoint* secondari sono stati: MMR a 24 mesi, tempo di MMR, CMR e CMR^{4,5} in qualsiasi momento, remissione citogenetica completa (CCiR) a 24 mesi, tempo di RCiC, tempo di progressione alla fase accelerata o blastica (progressione alle 2 fasi o morte a causa della LMC durante il trattamento), sopravvivenza libera da progressione (PFS), sopravvivenza libera da eventi (EFS) e sopravvivenza generale (OS).

Dal 6 settembre 2007 al 30 settembre 2008 sono stati reclutati 846 pazienti. L'analisi si è conclusa il 20 agosto 2010 (data della visita a 24 mesi dell'ultimo paziente randomizzato). La durata media del trattamento è stata 25 mesi per il gruppo trattato con nilotinib 300 mg 2 volte/die, 25,7 mesi per il gruppo trattato con nilotinib 400 mg 2 volte/die e 24,7 per il gruppo trattato con imatinib. Il 90% dei pazienti ha terminato lo studio; tra 1/5 e 1/3 dei pazienti ha, invece, interrotto il trattamento, soprattutto a causa della progressione della malattia. 282 pazienti hanno ricevuto nilotinib 300 mg per 2/die, 281 nilotinib 400 mg per 2/die e 283 imatinib 400 mg/die. Sono state effettuate valutazioni di laboratorio al basale, settimanalmente nel ciclo 1, mensilmente fino alla fine del ciclo 6, ogni 3 cicli fino alla fine del ciclo 24, ogni 6 cicli dopo il ciclo 24 e ogni qual volta fosse clinicamente indicato. Gli eventi

avversi in base alla *Common Terminology Criteria for Advers Events* (CTCAE) versione 3.0⁺ sono stati valutati dopo la prima dose del farmaco e per tutto il corso dello studio. Come da protocollo, i pazienti nel gruppo imatinib potevano aumentare il dosaggio a 800 mg in caso di risposta subottimale e ricevere nilotinib in un'estensione separata dello studio in caso di fallimento del trattamento. I pazienti del gruppo nilotinib 300 mg per 2/die potevano interrompere lo studio ed entrare nell'estensione a ricevere nilotinib 400 mg per 2/die nel caso di risposta non ottimale o fallimento del trattamento, mentre i pazienti del gruppo nilotinib 400 mg BID potevano entrare nello studio di estensione e ricevere imatinib 800 mg in caso di fallimento del trattamento. La valutazione della progressione a fase accelerata o blastica è stata fatta durante il trattamento sulla base dei dati ematologici e citogenetici.

Dopo 24 mesi un numero significativamente superiore di pazienti trattati con nilotinib presentava una MMR rispetto ad imatinib (71%[201] con nilotinib 300 mg per 2/die, 67%[187] con nilotinib 400 mg per 2/die e 44%[124] con imatinib; $p < 0,0001$ rispettivamente) e la differenza, significativa, è stata mantenuta anche durante il periodo tra il mese 12 e 24. La probabilità di ottenere una MMR a differenti *timepoint* era significativamente più alta per i pazienti che ricevevano nilotinib ad entrambi i dosaggi rispetto ad imatinib (hazard ratio [HR] per nilotinib: 300 mg vs imatinib 2,4, 95%IC 1,9-3,0; $p < 0,0001$; HR per nilotinib 400 mg vs imatinib: 2,2, 1,8-2,7; $p < 0,0001$). La CMR è stata raggiunta maggiormente nei pazienti che avevano assunto nilotinib rispetto a quelli trattati con imatinib: globalmente il raggiungimento di CMR⁴ è stato significativamente maggiore nei gruppi nilotinib (44%[124], 36% [101] e 20% [58]; $p < 0,0001$ rispettivamente); così come il raggiungimento di CMR^{4,5} (26% [74], 21% [59] e 10% [29]; $p < 0,001$ per nilotinib 300, $p = 0,0004$ per nilotinib 400, entrambi vs imatinib). Una riduzione più veloce di BCL-ABL è stata riportata per i pazienti trattati con nilotinib. Un maggior numero di pazienti ha raggiunto una CCiR a 24 mesi in entrambi i gruppi trattati con nilotinib (nilotinib 300 mg: 87%[245], $p = 0,0018$; nilotinib 400 mg: 85% [238], $p = 0,0160$ vs imatinib; 77% [218]). La differenza osservata a 24 mesi tra nilotinib e imatinib, per quanto riguarda la CCiR, è stata minore rispetto a quella osservata a 12 mesi. A 24 mesi la sopravvivenza è risultata simile per i 3 gruppi di trattamento, ma si sono registrate meno morti correlate alla LMC nei gruppi di pazienti trattati con nilotinib rispetto a quelli trattati con imatinib (5,3 e 10 rispettivamente). La progressione della malattia verso la fase accelerata o blastica è stata inferiore nel gruppo nilotinib rispetto al gruppo imatinib (2 casi per nilotinib 300 mg, 5 casi per nilotinib 400 mg vs 17 casi per imatinib; $p = 0,0003$ per nilotinib 300 mg e $p = 0,0089$ per nilotinib 400 mg). Globalmente, gli eventi avversi di grado 3 e 4 non-ematologici, che si sono verificati in almeno il 2,5% dei pazienti, comprendevano mal di testa (3%, 1% e <1% rispettivamente) e rash (<1%, 3% e 2% rispettivamente). La neutropenia di grado 3 o 4 è risultata più comune nel gruppo imatinib che in entrambi i gruppi nilotinib (12% con nilotinib 300 mg, 11% con nilotinib 400 mg e 21% con imatinib). Eventi avversi gravi si sono verificati in altri 8 pazienti durante il secondo anno dello studio (4, 3 e 1 rispettivamente).

I dati ottenuti mostrano che la risposta osservata a 12 mesi si mantiene anche a 24, dimostrando che nilotinib continua ad essere più efficace di imatinib nel trattamento di pazienti con nuova diagnosi di LMC.

Nilotinib può essere considerato un trattamento di prima scelta per i pazienti con nuova diagnosi di leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia in fase cronica.

L'editoriale che accompagna l'articolo sviluppa alcune riflessioni in merito alla pratica clinica. L'uso di nilotinib come farmaco di prima scelta potrebbe portare i pazienti a sviluppare un maggior rischio di acquisire mutazioni resistenti agli inibitori delle tirosinchinasi. Inoltre, la terapia con nilotinib potrebbe avere importanti implicazioni economiche: il differenziale di costo tra nilotinib e imatinib potrebbe, infatti, ampliare la disponibilità delle forme generiche di imatinib.

Conflitto di interesse: Tutti gli hanno ricevuto compensi per lo svolgimento di questo studio che risulta essere sponsorizzato da varie case farmaceutiche.

Parole chiave: nilotinib, imatinib, leucemia mieloide cronica, studio randomizzato di fase 3.

Riferimento bibliografico:

Kantarjian, HM. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet* 2011 12, 841-851.

* *Il sistema di classificazione di Sokal è quello più usato per definire al momento della diagnosi quale sia l'aspettativa di vita di ogni singolo paziente a cui sia stata posta nuova diagnosi di leucemia mieloide cronica. Attraverso analisi multivariate di fattori clinici ed ematologici permette di stratificare i pazienti in categorie a basso, medio ed alto rischio. La formula di Sokal permette di esprimere il rischio relativo (RR): RR < 8 rischio basso (mediana di sopravvivenza > 5 anni), RR fra 0,8-1,2 rischio intermedio (mediana di sopravvivenza = 4 anni), RR > 1,2 rischio alto o precoce (mediana di sopravvivenza < 3 anni).*

+ *Scala realizzata dal National Cancer Institute per la segnalazione degli eventi avversi. Tale scala rappresenta uno strumento validato ed è rivolto specificamente alla popolazione oncologica in trattamento chemioterapico e radioterapico. Offre un modo rapido e preciso per misurare l'evento e rendere oggettivamente il sintomo. Una scala di gravità è associata ad ogni evento avverso. Grado 1: AE lieve; Grado 2: AE moderato; Grado 3: AE severo; Grado 4 AE che costituisce una minaccia per la vita o determina inabilità; Grado 5: AE che determina il decesso del paziente.*

Sicurezza ed efficacia di vildagliptin versus placebo in pazienti con diabete tipo 2 e insufficienza renale moderata o severa: uno studio prospettico di 24 settimane randomizzato e placebo-controllato

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La patologia renale è una co-morbidità frequente in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2DM). L'alta prevalenza d'insufficienza renale (IR) in pazienti diabetici limita le opzioni terapeutiche a disposizione; diversi ipoglicemizzanti orali utilizzati nella pratica clinica sono, infatti, controindicati in pazienti con IR moderata o severa, come ad esempio la metformina o le sulfoniluree (SU). Da tali considerazioni nasce la necessità di stabilire il profilo di sicurezza ed efficacia in pazienti con IR delle nuove classi di antidiabetici orali (OADs) come gli inibitori della dipeptidilpeptidasi-4 DPP-4, per i quali l'efficacia e la sicurezza sono state ampiamente studiate in pazienti diabetici con funzione renale normale. Soltanto due piccoli studi sono stati effettuati circa l'utilizzo degli inibitori del DPP-4 in pazienti con IR moderata e severa per cui le informazioni a disposizione sono limitate.

Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità del vildagliptin, un inibitore della DPP-4 in pazienti con T2DM e IR moderata o severa.

Lo studio è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, placebo-controllato focalizzato sull'utilizzo di vildagliptin (50 mg/die) in pazienti con T2DM e IR moderata o severa [velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), calcolata secondo la formula della *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD], ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m² e < 30 ml/min/1,73 m², rispettivamente). I criteri d'inclusione dello studio sono stati: pazienti affetti da T2DM di età compresa tra 18 e 85 anni, sia non in terapia nelle precedenti 8 settimane, che trattati con SU, AGI (inibitori α -glucosidasi), TZD (tiazolidinedioni), insulina, meglitinidi o terapie combinate ma ad un dosaggio stabile nelle 4 settimane precedenti, un'emoglobina glicosilata (HbA1C) compresa tra 6,5 e 10% ed un BMI (*Body Mass Index*) compreso tra 18 e 42 kg/m². I criteri di esclusione dello studio sono stati: glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*) ≥ 15 mmol/l, trapianto renale, anamnesi cardiovascolare significativa nei precedenti 6 mesi, malattia epatica acuta o test di funzionalità epatica anormali quali ALT (alanina aminotrasferasi), AST (aspartato aminotrasferasi) o bilirubina 2 volte il limite superiore della norma (2xULN). Dopo 2 settimane di run-in i pazienti risultati eleggibili sono stati randomizzati a vildagliptin 50 mg o placebo una volta/die. Farmaci supplementari sono stati utilizzati dopo 4 settimane se FPG 15 mmol/l, a 8 settimane se FPG 13,3 mmol/l e a 16 settimane se FPG 12,2 mmol/l. Tutti gli eventi avversi (EA) sono stati registrati e valutati dagli sperimentatori in termini di gravità e potenziale relazione con il farmaco in studio. Le variabili di efficacia quali

A1C e FPG sono state valutate ad ogni visita, un'analisi dei tassi di risposta è stata effettuata per valutare la percentuale di pazienti che ha raggiunto HbA1C<7,0%.

Sono stati screenati 1180 pazienti di cui 525 randomizzati. Dei 525 pazienti, 165 e 124 pazienti con IR, rispettivamente, moderata o severa sono stati randomizzati a vildagliptin 50 mg/die, mentre 129 e 97 pazienti con IR rispettivamente moderata o severa sono stati randomizzati con placebo. Le caratteristiche di base della popolazione in studio sono state: HbA1C 7,7-7,8%, durata media del T2DM di 15,1 anni per i pazienti con IR moderata e 18,1 anni per quelli con IR severa; all'entrata in studio più di 2/3 e di 3/4 dei pazienti con IR moderata o severa rispettivamente erano stati trattati con insulina. Quasi tutti i pazienti hanno ricevuto farmaci antipertensivi inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), circa la metà ha ricevuto statine e antiaggreganti piastrinici. I pazienti con IR moderata o severa hanno presentato condizioni concomitanti al T2DM quali l'ipertensione in più del 90% e la dislipidemia in più del 60% dei pazienti. Inoltre, nei pazienti con IR severa, una percentuale quasi tre volte più alta di pazienti randomizzati a vildagliptin rispetto al placebo ha presentato una anamnesi positiva per infezioni (2,7 vs. 9,3%) e una percentuale quasi due volte più alta ha presentato un'anamnesi positiva per patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (21,0 vs. 12,4%). Nei pazienti con IR moderata che hanno ricevuto vildagliptin, i cambiamenti medi aggiustati in HbA1C (Δ A1C) sono stati $-0,7\pm 0,1\%$ dalla media basale di 7,9% con una differenza tra i trattamenti di $-0,5\pm 0,1\%$ ($p<0,0001$) e il 30,2% ha raggiunto il *target* di A1C <7% rispetto al 24,8% che ha ricevuto il placebo. Nei pazienti con IR severa che hanno ricevuto vildagliptin, gli Δ A1C sono stati $-0,9\pm 0,2\%$ dal basale di 7,7%, con una differenza tra i trattamenti altamente significativa di $0,6\pm 0,1\%$ ($p<0,0001$) e una percentuale altamente significativa di pazienti (48,3% con vildagliptin e 25,0% con placebo) ha raggiunto il *target* di A1C <7% ($P=0,003$). Un decremento clinicamente rilevante in FPG è stato osservato nel gruppo di trattamento con vildagliptin (Δ FPG = $-1,0\pm 0,3$, dal basale di 9,2 mmol/l per IR moderata e Δ FPG = $-1,2\pm 0,5$, dal basale di 8,1 mmol/l per IR severa). Tuttavia, tale differenza non è risultata statisticamente significativa ($-0,5\pm 0,3$ mmol/l, $p=0,144$ per IR moderata e $0,5\pm 0,4$ mmol/l, $p=0,185$ per IR severa). La sicurezza e la tollerabilità di vildagliptin sono state simili al placebo. Una bassa incidenza di AE con vildagliptin rispetto al placebo è stata dimostrata sia tra i pazienti con IR moderata (67,5 vs. 72,9%) che con IR severa (72,6 vs. 74,2%). La percentuale di AE gravi è stata 9,2 vs. 8,5% per i pazienti con IR moderata e 18,5 vs. 20,6% per i pazienti con IR severa trattati rispettivamente con vildagliptin o placebo. Il numero di decessi è stato simile per entrambi i gruppi (4 vs. 5 casi nelle 2 categorie di IR) e nessuno è stato correlato al farmaco in studio. In pazienti con IR severa, la maggiore differenza intra-trattamento di AE è stata l'iperkaliemia (10,5% con vildagliptin vs. 4,1% con placebo). La percentuale di pazienti con elevazione del potassio ≥ 6 mmol/l è stata simile con vildagliptin (13,8%) e placebo (11,6%). Nel gruppo di pazienti con IR moderata, l'ipoglicemia si è verificata nel 17,2% e nel 16% dei pazienti che hanno ricevuto vildagliptin o placebo rispettivamente. L'incidenza complessiva di ipoglicemia è stata numericamente più alta con vildagliptin rispetto al placebo, mentre l'incidenza di eventi ipoglicemici severi è stata di 1,2% con vildagliptin vs. 1,6% con placebo. In pazienti con IR severa, l'incidenza di ipoglicemia è stata simile con vildagliptin (15,3%) e placebo (12,4%), così come l'incidenza delle ipoglicemie severe (1,6 vs. 2,1%). Non sono stati rilevati casi di pancreatite in nessuno dei gruppi in trattamento, mentre nei pazienti con IR moderata, l'incidenza di AE epatiche, cutanee o di tipo edemigeno in pazienti trattati con vildagliptin è stata 1,2%, 4,9%, 11% rispettivamente; in pazienti che hanno ricevuto il placebo è stata 0,8%, 3,1%, 10,1% rispettivamente. In pazienti con IR severa tale incidenza in pazienti trattati con vildagliptin è stata 0,8%, 2,4%, 16,9% rispettivamente; in pazienti che hanno ricevuto il placebo è stata 1,0%, 6,2%, 18,6%. In pazienti con IR moderata l'incidenza di infezioni e infestazioni è stata simile per vildagliptin (23,3%) e per il placebo (27,1%); nei pazienti con IR severa tale incidenza è stata invece, più alta con vildagliptin rispetto al placebo (30,6 vs. 19,6%). La maggior parte delle AEs sono state lievi o moderate, per nessuna è stata sospettata una relazione con il farmaco in studio. Il tasso di eventi cardiaci è stato più basso con vildagliptin comparato al placebo (4,9 vs. 8,5%) in pazienti con IR moderata; in pazienti con IR severa tale tasso è stato quasi identico per i due trattamenti (vildagliptin 12,1% e placebo 12,4%). Nessuno dei pazienti trattati con vildagliptin ha presentato un'elevazione correlata al trattamento delle ALT ≥ 3 xULN. Un paziente con IR severa trattato con vildagliptin ha mostrato un aumento del CPK (creatinfosfochinasi) a 12000 U/I. Alla fine dello studio non ci sono stati cambiamenti significativi nella funzione

renale, nel dosaggio del potassio, della creatinina e del eGFR rispetto al basale in ciascuna categoria d'insufficienza renale durante i 24 mesi in studio. Il presente studio non ha precedenti in termini di numero di pazienti con IR moderata o severa esposti al trattamento con inibitori del DPP-4. Il trattamento con vildagliptin 50 mg/die è stato ben tollerato, con un profilo di sicurezza comparabile al placebo. Inoltre, in pazienti con IR moderata o severa, vildagliptin in aggiunta alla terapia praticata ha determinato un robusto miglioramento del controllo glicemico, con riduzioni in HbA1C di circa 0,7% in pazienti con IR moderata e di circa 0,9% in quelli con IR moderata.

In pazienti affetti da T2DM e IR moderata o severa, vildagliptin ha dimostrato un buon profilo di sicurezza ed efficacia, è stato ben tollerato dai pazienti e ha determinato una riduzione statisticamente significativa di A1C.

Parole chiave: vildagliptin, IR, studio prospettico randomizzato placebo-controllo.

Conflitti di interesse: Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici: Lukashevich et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Oct;13(10):947-54.

Omalizumab in pazienti con orticaria idiopatica cronica refrattaria agli antistaminici: uno studio RCT dose-ranging

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La gestione terapeutica dell'orticaria idiopatica cronica (*chronic idiopathic urticaria*, CIU, conosciuta in Europa come orticaria spontanea cronica) prevede un approccio multifasico, partendo con antistaminici non-sedativi, fino ad un incremento quadruplicato della dose in caso di persistenza dei sintomi, prima di somministrare altri antistaminici o aggiungere antileucotrieni. In caso di fallimento di questi interventi, le linee-guida raccomandano l'aggiunta di antistaminici anti-H₂, ciclosporina, dapsone o omalizumab. L'efficacia della ciclosporina è controbilanciata dai suoi potenziali effetti tossici mentre pochi sono i dati disponibili sulla combinazione degli anti-H₁ e anti-H₂ e sul dapsone. Le esacerbazioni invece vengono trattate con corticosteroidi sistemici per non oltre 7 giorni. Due trial *proof-of-concept** hanno dimostrato l'efficacia dell'omalizumab, un anticorpo monoclonale approvato per il trattamento dell'asma di grado moderato-grave, nel migliorare il punteggio dell'attività urticante (*urticaria activity score*, UAS)⁺ in pazienti con CIU attiva e sintomatologia persistente alla terapia antistaminica. In mancanza di un dosaggio specifico per questa patologia, in questi studi il farmaco è stato impiegato alle stesse dosi approvate per l'asma, stabilite in base al livello delle IgE ed al peso ponderale.

L'obiettivo del presente studio è stimare l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in pazienti con CIU e sintomatologia refrattaria al trattamento con anti-H₁. Sulla base della considerazione che il meccanismo d'azione dell'omalizumab sulla CIU potrebbe non essere direttamente correlato alla riduzione delle IgE, è stata valutata anche la dose ottimale di farmaco nel trattamento specifico della CIU.

MYSTIQUE è uno studio di fase II, prospettico, multicentrico, internazionale (26 centri in USA e Germania), randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, dose-ranging, realizzato per determinare il dosaggio di omalizumab, in unica somministrazione per via sottocutanea, in pazienti con CIU refrattaria ad antistaminici anti-H₁. Lo studio ha incluso pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni (in USA) e tra 18 e 75 anni (in Germania), con storia di CIU da almeno tre mesi per la quale non fosse stata indicata una causa specifica, di grado moderato o severo (presenza di prurito ed orticaria per più di 3 giorni a settimana, per più di 6 settimane

consecutive) e resistente al trattamento giornaliero con cetirizina (10 mg/die), levocetirizina (5 mg/die), fexofenadina (180 mg/die o 60 mg per 2/die), loratadina (10 mg/die) o desloratadina (5 mg/die). Requisito essenziale era un punteggio UAS giornaliero, precedente la randomizzazione, ≥ 4 ed un punteggio UAS settimanale (UAS7, calcolato come la somma dei punteggi UAS medi giornalieri per un periodo di 7 giorni, min 0 - max 42 punti) ≥ 12 , nonostante l'assunzione di dosi adeguate di anti- H_1 . I criteri di esclusione comprendevano peso corporeo inferiore a 40 Kg, gravidanza o allattamento, qualsiasi malattia della pelle associata a prurito, trattamento con omalizumab nei 12 mesi precedenti lo screening, controindicazioni all'uso di difenidramina, trattamento con farmaci sperimentali nei 30 giorni precedenti lo screening, patologie sistemiche clinicamente rilevanti in grado di alterare l'interpretazione dei risultati dello studio, incapacità di osservare le procedure dello studio e del follow-up. Non erano consentite terapie con idrossiclorochina, sulfasalazina, dapsons, metotressato, ciclofosfamide, immunoglobuline iv, plasmateresi o altri anticorpi monoclonali, nei tre mesi precedenti; terapie con doxepin, nelle sei settimane precedenti; terapia con ciclosporina, nel mese precedente e con antiistaminici anti- H_2 ed anti-leucotrieni, nella settimana precedente. Non era consentita la terapia sistemica o topica con corticosteroidi, che era permessa solo per via intranasale, inalatoria ed oftalmica.

La misura primaria di efficacia era rappresentata dalla variazione dell'UAS7 dal basale alla fine del periodo di trattamento (4 settimane). Le misure secondarie erano le variazioni dal basale alla quarta settimana del punteggio settimanale per il prurito e del punteggio settimanale per il numero di pomfi (calcolati sommando le medie dei punteggi giornalieri, con un valore da 0 a 21 per ogni outcome). La sicurezza di omalizumab è stata valutata tramite frequenza e gravità di eventi avversi e parametri clinici di laboratorio. La valutazione delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche si basava su concentrazione plasmatica totale del farmaco, C_{max} plasmatica osservata e tempo per il raggiungimento della C_{max} plasmatica.

Sono stati arruolati 90 pazienti randomizzati a ricevere un'unica dose per via sottocutanea di omalizumab, pari a 75, 300 o 600 mg (OMA 75 mg: n=23, OMA 300 mg: n=25, OMA 600 mg: n=21), o placebo (n=21) (periodo di trattamento di 4 settimane) e successivamente monitorati per 12 settimane. Nove pazienti (10%) hanno interrotto il trattamento prima della fine della quarta settimana, mentre 71 pazienti (79%) hanno completato il periodo di follow-up (16 settimane). La principale causa di interruzione è stata la progressione della malattia. Le caratteristiche della popolazione in studio erano distribuite omogeneamente tra i quattro gruppi: età media 40,8 anni, prevalentemente di sesso femminile e di etnia caucasica, peso ponderale medio di 81 Kg ed uno score UAS7 pari a 28,2. Dopo 4 settimane di trattamento, è emersa una riduzione dello score UAS7 in tutti i gruppi. In particolare rispetto al placebo, i gruppi OMA 300 mg e OMA 600 mg hanno evidenziato un miglioramento della patologia con una differenza significativa dell'UAS7 dal basale al termine del trattamento di 13 punti (OMA 300 mg, $p < 0,001$) e 7,7 punti (OMA 600 mg, $p = 0,047$). Nel gruppo OMA 300 mg, l'effetto è comparso subito alla prima settimana, con un progressivo miglioramento fino alla fine del trattamento. Sebbene anche nel gruppo trattato con 600 mg sia comparso lo stesso effetto allo stesso tempo e sia proseguito fino alla fine del trattamento, la riduzione dello score UAS7 è risultata maggiore nel gruppo OMA 300 mg. Dall'analisi *post hoc*, realizzata al fine di determinare la percentuale dei pazienti che avesse raggiunto almeno il 50% del miglioramento dell'UAS7, è emerso un miglioramento del 100% nel 4,4% dei pazienti nel gruppo OMA 75 mg, nel 36% del gruppo OMA 300 mg e nel 28,6% del gruppo OMA 600 mg. Relativamente agli *endopoint* secondari, sono emersi risultati omogenei a quelli osservati per gli *endopoint* primari. In particolare, rispetto al placebo è emersa una riduzione dello score settimanale per prurito nel gruppo OMA 300 mg (-9,2, $p < 0,001$) e nel gruppo OMA 600 mg (-6,5, $p = 0,056$), similmente ad una riduzione dello score settimanale per orticaria nel gruppo OMA 300 mg (-10,7, $p < 0,001$) e nel gruppo OMA 600 mg (-8,1, $p = 0,02$). Non sono state apprezzate differenze significative tra il gruppo OMA 75 mg e il placebo sul miglioramento del punteggio né per prurito ($p = 0,15$) né per orticaria ($p = 0,14$). Durante le 4 settimane di trattamento, il 44% dei pazienti, distribuito in maniera uniforme tra i quattro gruppi, ha manifestato almeno un evento avverso tra cui infezioni delle alte vie respiratorie, cefalea, rino-faringiti e dismenorrea. Durante il follow-up (dalla settimana 4 alla settimana 16), il 40,7% dei pazienti ha manifestato almeno un evento avverso. Gli eventi avversi erano lievi e moderati e non correlabili al trattamento. Tre pazienti nel gruppo OMA 75 mg e uno nel gruppo OMA 600 mg hanno sospeso il trattamento a causa di eventi avversi. Non sono state osservate variazioni

importanti dei parametri di laboratorio. Relativamente ai parametri farmacocinetici e farmacodinamici, una singola dose di omalizumab somministrata per via sottocutanea veniva assorbita lentamente e raggiungeva il picco plasmatico dopo 7-8 giorni con un'emivita finale di 19-22 giorni.

Nei pazienti con CIU refrattaria alla terapia antistaminica, una singola dose, pari a 300 o 600 mg, di omalizumab, somministrata per via sottocutanea, migliora la sintomatologia, riducendo significativamente lo score UAS7, per prurito e per orticaria, dopo 4 settimane di trattamento. Tale dose risulta, inoltre, rispettare i parametri di sicurezza.

La mancanza di un netto miglioramento nel gruppo OMA 600 mg, ben visibile invece nel gruppo OMA 300 mg, potrebbe essere attribuito alla scarsa numerosità campionaria. Il disegno dello studio e il limitato periodo di *follow-up* hanno permesso di stabilire un'intervallo di dose, ma non hanno consentito di stabilire la frequenza della dose richiesta per un controllo a lungo termine della patologia. Un altro limite dello studio include il numero limitato di farmaci che il paziente poteva continuare ad assumere concomitantemente all'omalizumab.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Genentech e Novartis Farmaceutici. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Parole chiave: orticaria idiopatica cronica, RCT *dose-ranging*, omalizumab.

Riferimento bibliografico

Saini S, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H₁-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.

* *proof of concept: trial clinici con l'obiettivo di confermare se il principio attivo di una nuova sostanza individuato in fase di ricerca e di sviluppo pre-clinico è efficace anche nell'uomo.*

+ UAS: questo punteggio (da 0 a 6) è costituito dalla media della somma dei punteggi ottenuti valutando, mattina e sera, il numero di pomfi e la gravità del prurito. Il punteggio ottenuto valutando il numero di pomfi va da 0 a 3 come segue: 0, se all'esame obiettivo non vengono osservati pomfi; 1, 1-16 pomfi; 2, 7-12 pomfi; 3, > 12 pomfi. La quantificazione del prurito avviene per mezzo di una scala numerica: 0, assente; 1, lieve; 2, moderato; 3, severo.

Singola dose giornaliera di gentamicina in lattanti e bambini. Studio prospettico di coorte per valutare sicurezza e ruolo del monitoraggio terapeutico per minimizzare la tossicità

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Gli aminoglicosidi (AG) sono antibiotici ampiamente impiegati in clinica nel trattamento delle infezioni batteriche da Gram-negativi. Il regime tradizionale di trattamento prevedeva la somministrazione di multiple dosi giornaliere del farmaco. Caratteristiche farmacodinamiche suggeriscono, però, che l'ottimizzazione dell'efficacia si possa raggiungere tramite l'assunzione di una singola dose/die, piuttosto che frazionando la stessa dose in più somministrazioni. La gentamicina, così come gli AG in genere, è, infatti, classificata come antibiotico concentrazione/dose-dipendente: il progressivo incremento dell'attività antibatterica è legato all'aumentare della concentrazione plasmatica raggiunta dall'antibiotico (i parametri farmacodinamici predittivi dell'attività sono AUC₀₋₂₄/MIC o C_{max}/MIC). Evidenze cliniche di base relative allo sviluppo di ototossicità e nefrotossicità a seguito dell'assunzione di una singola dose giornaliera di gentamicina nei bambini sono scarse; così come le dimostrazioni che il monitoraggio terapeutico possa avere un ruolo predittivo e preventivo nello sviluppo di queste complicanze.

Lo studio in esame si propone di valutare la sicurezza del farmaco, determinando l'incidenza di ototossicità e nefrotossicità, e l'utilità del monitoraggio terapeutico a seguito della

somministrazione in singola dose giornaliera di gentamicina in una coorte pediatrica selezionata.

Si tratta di uno studio prospettico di coorte condotto in Australia. Sono stati reclutati, fra giugno 2003 e settembre 2004, lattanti e bambini ricoverati negli ospedali pediatrici di riferimento con diagnosi presunta o confermata di infezione batterica, cui fosse stata impostata terapia con una singola dose/die di gentamicina. I criteri di inclusione sono: età compresa fra 1 mese (post-termine) e 16 anni, impostazione del trattamento antibiotico da più di 24 ore. I criteri di esclusione sono: neonati (primi 28 giorni di vita), ipoacusia trasmissiva o neurosensoriale e malattia vestibolare note, insufficienza renale, allergia o ipersensibilità agli AG, endocardite, fibrosi cistica, condizioni critiche legate ad ustioni severe o sviluppo di ascite. Sono stati analizzati i seguenti *outcome* clinici: sviluppo di ototossicità, definita come sordità idiopatica progressiva (SNHL) bilaterale ≥ 15 dB per ogni frequenza all'esame audiometrico tonale (PTA), e/o nefrotossicità, definita come aumento della creatinemia (età < 2 anni) o diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) (≥ 2 anni) $\geq 25\%$. La correlazione fra assunzione del farmaco e sviluppo di una reazione avversa (ADR) è stata valutata mediante algoritmo di Naranjo (≥ 9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, <1 dubbia).

È stata somministrata una dose iniziale di gentamicina pari a 7 mg/kg/die (dose massima 350 mg/die) diluiti in 50-100 ml di sodio cloruro 0.9% ed iniettati ev in 30-60 minuti. Per la valutazione dell'udito sono stati eseguiti da un pediatra audiologo l'esame obiettivo e i test di emissione otoacustica (OAE, test di funzionalità delle cellule ciliate esterne della coclea), previa valutazione con otoscopia e timpanometria; l'OAE è stato ripetuto a 24-48 ore dalla prima dose e 7-10 giorni dopo la fine della terapia antibiotica. Referti anomali o variati rispetto ai precedenti e la comparsa di sintomi clinici durante il *follow-up* sono stati approfonditi mediante l'esecuzione di PTA, ripetuto a 3 e 6 mesi se patologica. La funzionalità renale è stata, invece, valutata tramite dosaggio della creatinina sierica per bambini < 2 anni e calcolando la GFR per bambini ≥ 2 anni, al tempo zero (24-48 ore), ogni 3 giorni per tutta la durata del trattamento ed a 7-10 giorni dall'ultima dose; eventuali alterazioni sono state monitorate durante il *follow-up* a 4 settimane. L'anamnesi comprendeva notizie relative a comorbidità ed assunzione, concomitante o precedente, di farmaci ototossici/nefrotossici (compresi gli AG). Il monitoraggio terapeutico è stato effettuato mediante il normogramma di Hartford (metodo grafico di ottimizzazione dell'intervallo fra le dosi), la quantificazione plasmatica della gentamicina è stata effettuata a 6 e 14 ore dopo la somministrazione ed ogni 3 giorni per tutta la durata del trattamento.

Dei 266 pazienti eleggibili nello studio, hanno soddisfatto i criteri di inclusione 79 bambini (d'età media pari a 5,6 anni), i quali hanno ricevuto un totale di 106 prestazioni (di cui il 61% per neutropenia febbrile in patologie oncologiche). Le valutazioni descritte per monitorare lo sviluppo di ototossicità e nefrotossicità sono state completate nell'88 e nel 92% dei pazienti rispettivamente. Due pazienti hanno subito la perdita permanente dell'udito (1,88%, IC 95% 0,10%-7,13%); altri 3 pazienti, con OAE alterato a 7-10 giorni, non hanno completato le valutazioni audiologiche richieste: assumendo che la PTA si fosse rivelata positiva per SNHL, la percentuale riportata in precedenza dovrebbe quindi essere corretta (4,71%, IC 95% 1,71%-10,91%). Nel sottogruppo di pazienti affetti da neoplasie si è, poi, registrata un'incidenza di ototossicità pari al 3,1% (IC 95% 0,2%-11,2%). Un paziente è andato incontro a nefrotossicità transitoria (0,94%, IC 95% <0,10%-5,73%); mentre nel sottogruppo di pazienti con diagnosi certa di patologia oncologica, l'incidenza di nefrotossicità registrata era pari all'1,5% (IC 95% <0,10%-9,0%). Secondo l'algoritmo di Naranjo* è stato assegnato un punteggio pari a 7 nel caso dell'ototossicità ed a 6 in entrambi i casi di nefrotossicità. Non sono state evidenziate concentrazioni plasmatiche di gentamicina al di fuori dei *range* stabiliti, anche qualora si sia presentata la tossicità. In tutti i casi di tossicità riportati i bambini erano stati sottoposti, precedentemente alla somministrazione di gentamicina, a terapie con farmaci ototossici o nefrotossici per il trattamento di neoplasie maligne (chemioterapici fra cui cisplatino, ciclofosfamide ed altri antibiotici come vancomicina, amfotericina).

I limiti dello studio, denunciati dagli stessi autori, sono legati alla scarsa rappresentazione nella coorte esaminata della fascia d'età inferiore, ciò, almeno in parte, per la scarsa compliance (n=28) o per il fallimento (n=33) dell'OAE al tempo zero nei bambini più piccoli. Questi tendevano, inoltre, ad andare incontro a cicli più brevi di terapia e a presentare problemi

medici meno complessi, fattori probabilmente associati ad un minor rischio di sviluppare tossicità. Per questo la generalizzazione delle conclusioni al di sotto dei 2 anni è limitata. La mancanza di un gruppo controllo è stata vicariata dall'impiego dell'algoritmo di Naranjo, che ha permesso la valutazione sistematica dei fattori di confondimento.

Nella coorte pediatrica in esame, cui è stato impostato un trattamento antibiotico con singola dose/24 ore di gentamicina, l'insorgenza di nefrotossicità è stata rara e reversibile, mentre l'ototossicità si è presentata più frequentemente ed in modo irreversibile.

L'impiego di un normogramma per il monitoraggio terapeutico non si è dimostrato in grado né di prevenire né di prevedere lo sviluppo di tossicità, che è stata osservata solo nei soggetti con fattori di rischio anamnestici. Considerando, quindi, la sostanziale equivalenza in termini di tossicità, i promotori dello studio consigliano, per la dimostrata efficacia e la maggior comodità, l'impiego del regime in singola somministrazione. Studi dovrebbero essere condotti anche in gruppi ad elevato rischio come quello dei neonati (< 28 giorni).

Parole chiave: gentamicina; reazioni avverse a farmaci, pazienti pediatrici.

Riferimento bibliografico:

Best EJ et al. Once-daily Gentamicin in Infants and Children: A Prospective Cohort Study Evaluating Safety and the Role of Therapeutic Drug Monitoring in Minimizing Toxicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Oct;30(10):827-832.

* L'algoritmo di Naranjo è stato sviluppato per evidenziare un nesso logico di causalità nell'insorgenza di reazioni avverse a farmaci, per superare la soggettività dell'operatore. E' rappresentato da 10 domande con risposte a punteggio da 0 a +2. La somma ottenuta permette l'interpretazione del nesso di causalità: 0: dubbia; 1-4: possibile; 5-8: probabile; ≥ 9: certa.

Utilizzo di antidepressivi in pazienti anziani tra il 2000 e il 2007 in Lombardia: andamento della prescrizione e appropriatezza

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Negli ultimi decenni la prescrizione degli antidepressivi (AD) è stata in costante aumento nella maggior parte dei paesi occidentali. Recentemente, anche in Italia l'andamento delle prescrizione degli AD ha dimostrato una crescita paragonabile a quella degli altri paesi europei.

Lo studio è stato svolto con l'obiettivo di indagare sia la prevalenza che l'incidenza dell'uso di AD nella popolazione anziana di una vasta area della Lombardia, utilizzando i dati di dispensazione. Sono stati valutati i cambiamenti nei modelli di dispensazione degli AD dal 2000 al 2007 relativi alla prevalenza dei disturbi depressivi in Lombardia e gli indicatori di appropriatezza di trattamento.

Il presente studio si basa sull'analisi retrospettiva degli AD dispensati agli anziani che vivono nelle tre province di Milano, Lecco e Brescia, comprendenti, nel 2007, una popolazione pari a 2.744.024 abitanti (28,8% della popolazione lombarda). Sono stati inclusi tutti i pazienti residenti in comunità, di età compresa tra i 65 e 94 anni. In questo studio sono stati utilizzati i *dataset* (insiemi di dati indipendenti dalla fonte) di popolazione ricavati dai dati di rimborso di circa 600.000 anziani dal primo gennaio 2000 al 31 dicembre 2007. Non sono state registrate informazioni sui farmaci dispensati durante il ricovero in ospedale o il soggiorno in case di cura. I dati sulla prevalenza dei disturbi depressivi in Lombardia sono stati ottenuti dall'*Health Search/Thales Database* (HS), un registro della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) attivo dal 1998. Le diagnosi sono state codificate in base alla nona edizione dell'*International Classification of Diseases* (ICD-9).

La prevalenza annuale per la dispensazione degli AD è stata ricavata sulla base dell'ATC del farmaco erogato. Gli AD sono stati poi classificati in antidepressivi triciclici (TCA; N06AA), SSRI (N06AB) ed altri AD (N06AX). Sono stati definiti come "utilizzatori di AD" i pazienti che per

ogni anno avevano almeno una registrazione di dispensazione di AD. La prevalenza è stata misurata come il numero di utilizzatori di AD diviso per la media della popolazione corrente e dell'anno successivo. Gli utilizzatori di AD che hanno ricevuto una dispensazione per più di un tipo di AD sono stati conteggiati come singolo utilizzatore per ciascun tipo di farmaco. L'incidenza è stato misurato come il numero di nuovi utilizzatori diviso per la popolazione considerata. Considerando le modifiche delle leggi italiane sul rimborso dei farmaci, i dati di incidenza sono stati calcolati a partire dal 2002. Le dispensazioni non occasionali di AD (cioè, "trattamento con AD") sono stati identificati scegliendo come riferimento la classe degli SSRI e adottando una definizione basata su linee guida di trattamento in corso. Come indicatore di un trattamento minimo adeguato, è stata calcolata la proporzione di utilizzatori di AD che hanno ricevuto in un anno la prescrizione di almeno 4 confezioni di SSRI, ciascuna contenente 28 unità posologiche. Quindi il "trattamento con AD" indica la prescrizione di almeno 112 DDD (*defined daily doses*). Per valutare l'adeguatezza complessiva dei pattern di prescrizione si è proceduto nel seguente modo: (1) è stata confrontata la prevalenza* e l'incidenza** di utilizzo degli AD, (2) è stata calcolata la percentuale degli utilizzatori di AD che hanno ricevuto una dispensazione di AD come trattamento minimo adeguato e (3) è stata indagata la concordanza tra la prevalenza di soggetti diagnosticati come depressi e quelli che avevano ricevuto dispensazione di AD come trattamento minimo adeguato. La prevalenza annuale di diagnosi di depressione è stata misurata come il numero di diagnosi diviso per il numero dei soggetti in studio.

Il numero di persone nella fascia d'età 65-94 anni che vivono nelle aree di studio è aumentato di circa il 13%, da 520.416 nel 2000 a 597.572 nel 2007. Essi rappresentano il 22% della popolazione totale alla fine del periodo. Il numero di soggetti anziani a cui sono stati dispensati almeno un AD è cresciuto da 28.723 nel 2000 a 68.671 nel 2007. I medici di medicina generale (MMG) hanno prescritto il 97,4% di tutte le dispensazioni AD. La prevalenza del consumo di AD in un anno è aumentato drammaticamente dal 2000 al 2007. Il cambiamento più evidente si è verificato tra il 2000 e il 2002, quando la prevalenza è quasi raddoppiata. L'aumento più marcato ha riguardato le dispensazioni a pazienti di sesso femminile, che rappresentavano il 72% di tutte le dispensazioni e hanno raggiunto la prevalenza a un anno del 13,8%. Gli SSRI rappresentano il 44,8% degli AD nel 2000 e sono saliti al 75,7% nel 2007. Il citalopram è stato l'antidepressivo più dispensato: la sua prevalenza ad 1 anno è aumentata di circa sei volte e ha raggiunto il 3,3% nel 2007. Gli altri due antidepressivi con un'elevata dispensazione sono stati la paroxetina (2,2%) e la sertralina (1,9%). Un totale di 146.656 soggetti incidenti hanno ricevuto tra il 2002 e 2007 almeno una dispensazione di un nuovo AD. L'aumento della prevalenza annuale non è stato rispecchiato da un utilizzo incidente di AD, che è leggermente diminuito (OR per un anno di calendario, aggiustato per età e sesso: 0,98, IC 95%: 0,98-0,98, $p < 0,001$). Le donne avevano una maggiore incidenza di utilizzo di AD rispetto agli uomini: 5,9 e 3,8%, rispettivamente, nel 2007. La lieve diminuzione delle tendenze annuali, tuttavia, era quasi la stessa in entrambi i sessi (OR: 0,99 uomini rispetto donne, IC 95%: 0,99-1,00, $p = 0,03$).

La prevalenza di trattamento con AD era più alta tra i soggetti di età tra i 65-94 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 31-64 anni ($p < 0,001$). La proporzione di utilizzatori di AD che hanno ricevuto un trattamento minimo adeguato è cresciuto nel corso degli anni: dal 54,2% del 2000 al 57,3% nel 2002 e 66,1% nel 2007 (OR: 1,63, aggiustato per età e sesso, IC 95%: 1,59-1,68, $p < 0,001$).

La prevalenza annuale dei disturbi depressivi diagnosticati negli anziani, da un campione rappresentativo di 81 medici che operavano nella stessa area, è aumentata costantemente, dal 4,7% del 2000 al 9,6% nel 2007. L'aumento della prevalenza del trattamento con AD è stato proporzionale alla diagnosi dei disturbi depressivi, sia nei maschi che nelle femmine. Nelle donne la prevalenza di trattamento è stata costantemente inferiore rispetto alla prevalenza di depressione, mentre negli uomini le due proporzioni in gran parte si sono sovrapposte. Questo studio su una vasta popolazione di anziani ha mostrato che la prevalenza complessiva di utilizzo degli AD tra il 2000 e il 2007 è raddoppiata e la prevalenza complessiva del trattamento con AD è triplicata.

La modificazione più marcata di utilizzo degli AD si è verificato tra il 2000 e il 2002 ed è stato interamente dovuta agli SSRI. Il più marcato aumento è stato osservato nelle donne, correlato chiaramente all'età. La proporzione di coloro che hanno ricevuto un trattamento minimo adeguato di antidepressivi è cresciuto nel corso degli anni e questa crescita è stata

leggermente superiore nelle pazienti di sesso femminile. La prevalenza annuale dei disturbi depressivi diagnosticati è in aumento in modo costante e proporzionale a quello degli AD in trattamento in entrambi i sessi.

I punti di forza principali del presente studio sono l'affidabilità dei dati di erogazione, la durata dell'osservazione e la rappresentatività della popolazione. Nella valutazione dei risultati, tuttavia, occorre considerare che le indicazioni per la prescrizione di AD possono variare a seconda degli anni e sono legate all'età dei soggetti, al sesso, alla salute fisica e alle comorbidità. Di conseguenza, un primo limite dello studio è l'assenza di dati clinici e socio-demografici, che non hanno permesso di rilevare e descrivere i soggetti che hanno ricevuto un'appropriata dispensazione di AD o per distinguere coloro che soffrivano di depressione da coloro che hanno sofferto di disturbi d'ansia o dolore cronico. Inoltre, non è stata disponibile alcuna informazione sulla non aderenza.

Questo studio osservazionale dimostra un marcato aumento della dispensazione di AD nella popolazione anziana negli anni 2000-2007. L'aumentata prevalenza di soggetti con trattamenti minimi adeguati e la riduzione delle depressioni non trattate possono riflettere un miglioramento del trattamento farmacologico della depressione. L'aumento della prevalenza e non dell'incidenza di dispensazioni può essere dovuto ad un inappropriato prolungamento della durata del trattamento.

Parole chiave: antidepressivi, anziani, studio di popolazione.

Riferimento bibliografico

Parabiaghi A et al. Antidepressants utilization among elderly in Lombardy from 2000 to 2007: dispensing trends and appropriateness. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67: 1077-83.

* *La prevalenza misura la proporzione di "eventi" presenti in una popolazione in un dato momento, intendendo per "evento" si intende un qualsiasi carattere ricercato.*

** *L'incidenza misura il numero di nuovi "eventi" in un arco di tempo ben determinato. E' un indicatore, quindi, che valuta il numero di nuovi eventi e necessita per questo motivo di un intervallo di tempo ben definito.*

Apixaban versus warfarin in pazienti con fibrillazione atriale* : studio ARISTOTELE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Diminuendo di circa due terzi il rischio di *stroke*, warfarin e altri antagonisti della vitamina K sono trattamenti altamente efficaci. Tuttavia, il loro uso è complicato dalla stretta finestra terapeutica, dalle interazioni con altri farmaci e con gli alimenti, dalla necessità di periodici monitoraggi della coagulazione e aggiustamenti della dose e dal rischio di sanguinamento. Apixaban è un inibitore diretto del fattore Xa che, dopo somministrazione orale, è rapidamente assorbito ed escreto dal rene per il 25%, con emivita di 12 ore. È stato dimostrato che in pazienti con fibrillazione atriale per i quali era inappropriata la terapia con warfarin, apixaban ha diminuito la frequenza di *stroke* o di embolismo sistemico del 55%, senza aumentare il rischio di sanguinamenti maggiori (*Connolly et al., NEJM 2011;364:806-817*).

Lo studio ARISTOTELE, multicentrico, randomizzato, incrociato a doppio cieco e a doppia simulazione, ha confrontato apixaban vs warfarin nella prevenzione dello *stroke* (ischemico o emorragico) e dell'embolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale e almeno un ulteriore fattore di rischio per lo *stroke*.

Sono stati coinvolti pazienti con fibrillazione o *flutter* atriale al momento dell'arruolamento o con 2 o più episodi anamnestici, documentati all'ECG, ad almeno 2 settimane di distanza, nei 12 mesi precedenti l'arruolamento e con uno dei seguenti fattori di rischio per lo *stroke*: età ≥ 75 anni; precedente *stroke*, attacco ischemico transitorio o embolismo sistemico; insufficienza

cardiaca sintomatica nei 3 mesi precedenti o frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$; diabete mellito; ipertensione che richiede il trattamento farmacologico. Criteri di inclusione sono stati: la fibrillazione atriale per una causa reversibile, la stenosi mitralica moderata-severa, una condizione aggiuntiva alla fibrillazione atriale per la quale fosse indicata la terapia anticoagulante (ad es., portatori di una protesi valvolare cardiaca), lo *stroke* nei 7 giorni precedenti, la necessità di assumere >165 mg/die di aspirina o di aspirina+clopidogrel, l'insufficienza renale severa (creatinemia $>2,5$ mg/dl o *clearance* della creatinina calcolata <25 ml/min). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere apixaban o placebo due volte al giorno alla dose di 5 mg, diminuita a 2,5 mg ai pazienti con due o più dei seguenti requisiti: età ≥ 80 anni, peso corporeo ≤ 60 kg o creatinemia $\geq 1,5$ mg/dl. Warfarin o placebo sono stati somministrati in forma di compresse da 2 mg di principio attivo, aggiustando la dose per ottenere un valore di INR fra 2 e 3. Il valore dell'INR è stato determinato mensilmente, mentre la valutazione degli *outcome* e degli eventi avversi con cadenza trimestrale. La durata del *follow-up* è stata in media 1,8 anni.

L'*outcome* primario è stato lo *stroke*, definito come deficit neurologico focale di natura non traumatica della durata di almeno 24 ore, ischemico (con o senza trasformazione emorragica), emorragico o non classificabile (imaging o dato autoptico non disponibili), o l'embolismo sistemico. La morte da ogni causa è stato l'*outcome* chiave secondario; l'infarto del miocardio un ulteriore *outcome* secondario. L'*outcome* primario di sicurezza è stato il sanguinamento maggiore, definito come un sanguinamento clinicamente evidente e associato alla diminuzione (≥ 2 g/dl) del livello dell'emoglobina o che ha richiesto la trasfusione ≥ 2 sacche di emazia concentrate, in un sito critico o che ha causato il decesso. L'*outcome* secondario di sicurezza è stato il composito di sanguinamento maggiore, sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante, cioè un sanguinamento clinicamente evidente che non soddisfa i criteri per quello maggiore e che causa il ricovero, il trattamento medico o chirurgico o un cambiamento della terapia antitrombotica. Ulteriori *outcome* di sicurezza sono stati: qualsiasi sanguinamento, altri eventi avversi e anomalità della funzione epatica.

Dal 19 dicembre 2006 al 2 aprile 2010, nei 1034 centri coinvolti (in 39 Paesi compresa l'Italia) sono stati reclutati 18201 pazienti; 9120 sono stati randomizzati al gruppo apixaban e 9081 a quello warfarin. Rispetto alle caratteristiche al basale dei pazienti, i due gruppi sono risultati tra loro ben bilanciati: l'età mediana è stata 70 anni, le donne erano il 35,3% ed il punteggio CHADS₂⁺ medio è stato 2,1. In precedenza circa il 57% dei pazienti ha assunto un antagonista della vitamina K ed il 19% ha avuto uno *stroke*. La dose ridotta del farmaco o di placebo è stata somministrata a 428 pazienti (4,7%) nel gruppo apixaban e a 403 pazienti (4,4%) in quello warfarin. La percentuale di pazienti che ha interrotto l'assunzione del farmaco prima della fine dello studio è stata significativamente ($P=0,001$) minore nel gruppo apixaban (25,3%) rispetto a quello warfarin (27,5%). Il valore dell'INR pazienti nel gruppo warfarin è stato all'interno del *range* terapeutico in media per il 62,2% del periodo dello studio. L'*outcome* primario si è verificato in 212 pazienti nel gruppo apixaban (1,27% per anno) ed in 265 pazienti in quello warfarin (1,60% per anno: HR per il gruppo apixaban 0,79; IC 95% 0,66-0,95; $P<0,001$ per la non inferiorità e $P=0,01$ per la superiorità). *Stroke* fatali o disabilitanti hanno interessato 84 pazienti e 117 pazienti, rispettivamente nel gruppo apixaban e warfarin (HR 0,71; IC 95% 0,54-0,94); quelli ischemici o di tipo incerto, 162 e 175 pazienti (HR 0,92; IC 95% 0,74-1,13; $P=0,42$); quelli emorragici, 40 e 78 pazienti (HR 0,51; IC 95% 0,35-0,75; $P<0,001$). La trasformazione dello *stroke* da ischemico a emorragico si è verificata in 12 pazienti nel gruppo apixaban e in 20 pazienti in quello warfarin. Le frequenze per la morte da tutte le cause sono state 3,52% per anno e 3,94% per anno, rispettivamente nel gruppo apixaban e in quello warfarin (HR 0,89; IC 95% 0,80-0,99; $P=0,047$); quelle per la morte da cause cardiovascolari (compresa la morte da *stroke* emorragico), 1,80% e 2,02% per anno (HR 0,89; IC 95% 0,76-1,04); quella per la morte da cause non cardiovascolari (compreso il sanguinamento fatale, ma escluso lo *stroke* emorragico), 1,14% e 1,22% per anno (HR 0,93; IC 95% 0,77-1,13). Sanguinamenti maggiori si sono osservati in 327 pazienti nel gruppo apixaban (2,13% per anno) ed in 462 pazienti in quello warfarin (3,09% per anno; HR 0,69; IC 95% 0,60-0,80; $P<0,001$). Le frequenze per l'emorragia intracranica sono state 0,33% e 0,80% per anno, rispettivamente nel gruppo apixaban e in quello warfarin (HR 0,42; IC 95% 0,30-0,58; $P<0,001$); quelle per i sanguinamenti sono state 18,1% e 25,8% per anno. La diminuzione della frequenza dell'*outcome* primario nel gruppo apixaban rispetto a quello warfarin è risultato consistente per tutti i sottogruppi (ad es., area geografica, uso pregresso di

warfarin, età, genere, livello di compromissione della funzione renale e fattori di rischio per lo *stroke*) ed i test statistici non hanno rilevato interazioni significative. Differentemente, per i sanguinamenti maggiori le uniche caratteristiche al basale per le quali è emersa un'interazione statisticamente significativa sono state il diabete e la compromissione della funzione renale, con una diminuzione maggiore della frequenza di sanguinamento nei pazienti non diabetici ($P=0,003$ per l'interazione) e nei pazienti con compromissione della funzione renale da moderata a severa ($P=0,03$ per l'interazione). La percentuale di pazienti che ha manifestato eventi avversi è stata circa la stessa nei due gruppi (81,5% dei pazienti nel gruppo apixaban e 83,1% di quelli nel gruppo warfarin). Gli eventi avversi seri hanno interessato, rispettivamente il 35,0% e il 36,5% dei pazienti. Anche le frequenze delle anomalie dei parametri di funzionalità epatica e degli eventi avversi epato-correlati sono risultati simili tra i due gruppi.

In pazienti con fibrillazione atriale e almeno un ulteriore fattore di rischio per lo *stroke*, l'uso di apixaban, rispetto a quello di warfarin, diminuisce significativamente il rischio di *stroke* o di embolismo sistemico (21%), dei sanguinamenti maggiori (31%) e di morte (11%).

Gli autori sottolineano che il trattamento con apixaban si è dimostrato più efficace di quello con warfarin nella prevenzione dello *stroke* o degli embolismi sistemici, senza la necessità del monitoraggio periodico della coagulazione, con una più bassa percentuale di sospensioni del trattamento e con un più basso rischio di sanguinamento.

Parole chiave: apixaban/warfarin, *stroke* e embolismi sistemici, RCT *double-dummy*.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da aziende farmaceutiche e numerosi autori hanno dichiarato di aver ricevuto contributi da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Granger, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:981-992.

* Attualmente l'EMA ha autorizzato l'uso dell'apixaban solo per la prevenzione degli episodi tromboembolici venosi negli adulti a seguito di un intervento di sostituzione dell'anca o del ginocchio; non è ancora in commercio in Italia.

+ Un indice del rischio di *stroke* per i pazienti con fibrillazione atriale, che assume un valore compreso tra 1 e 6 con valori maggiori ad indicare un maggior rischio.

Efficacia e sicurezza di pregabalin vs lamotrigina in pazienti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi: studio clinico di fase III, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli

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

L'epilessia di nuova insorgenza si sviluppa ogni anno in circa 50 individui su 100000. In questi pazienti le linee guida raccomandano di iniziare il trattamento con un solo farmaco antiepilettico per migliorare il tempo libero da crisi e ridurre gli eventi avversi. Nessuno dei nuovi farmaci antiepilettici sviluppati come trattamenti aggiuntivi ha dimostrato maggiore efficacia rispetto ai farmaci già utilizzati in monoterapia per le crisi parziali. Gli studi di confronto diretto rimangono comunque pochi.

Gli autori di questo studio hanno valutato l'efficacia di pregabalin in monoterapia nei pazienti con crisi parziali di nuova diagnosi, utilizzando lamotrigina come confronto.

Questo studio di non-inferiorità, di fase III, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli condotto in pazienti con crisi parziali, è stato condotto in 105 centri, principalmente in Europa e Asia. I pazienti arruolabili avevano avuto una diagnosi di epilessia focale (almeno due crisi parziali, con o senza crisi tonico-cloniche generalizzate secondarie) negli ultimi 12 mesi (e almeno una crisi negli ultimi 6 mesi). Entro 3 mesi dalla randomizzazione i pazienti sono stati

sottoposti ad elettroencefalogramma ed entro 6 mesi a risonanza magnetica (MRI) o tomografia computerizzata (CT) con mezzo di contrasto. Le crisi epilettiche sono state definite secondo la classificazione dell'*International League Against Epilepsy* (ILAE). I pazienti di età ≥ 16 anni dovevano essere *naive* al trattamento con farmaci antiepilettici o trattati con un solo farmaco antiepilettico per un periodo ≤ 14 giorni prima dello *screening*. Le pazienti sono state incluse se non erano in gravidanza, non allattavano e usavano contraccettivi. I pazienti sono stati esclusi se avevano manifestato crisi epilettiche con causa trattabile, crisi generalizzate primarie, sindrome Lennox-Gastaut o stato epilettico, oppure se erano stati già precedentemente trattati con pregabalin o lamotrigina. La randomizzazione al trattamento con pregabalin o lamotrigina (rapporto 1:1) è stata eseguita in cieco tramite un sistema centralizzato di tele randomizzazione. Durante la fase di *dose-escalation* (settimane 1-4 comprese) è iniziato il trattamento in cieco, così che i pazienti potevano raggiungere il livello di dose 1 (150 mg/die di pregabalin o 100 mg/die di lamotrigina) dall'inizio della fase di valutazione di efficacia. Se un paziente aveva manifestato crisi epilettiche entro la 52^o settimana, la dose giornaliera poteva essere aumentata in modo sequenziale di 3 livelli (300, 450 e 600 mg/die per pregabalin; 200, 400 e 500 mg/die per lamotrigina) a discrezione degli sperimentatori. I pazienti che avevano completato la fase di valutazione di efficacia sono stati considerati responsivi al trattamento in studio e potevano accedere alla fase di estensione in cieco. Il mascheramento del trattamento era mantenuto fino a quando tutti i pazienti non avevano completato la fase di valutazione dell'efficacia. I pazienti uscivano dallo studio in caso di mancanza di efficacia, eventi avversi o non-compliance. L'*endpoint* di efficacia primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che rimanevano liberi da crisi epilettiche per un periodo ≥ 6 mesi continuativi. Gli *endpoint* secondari includevano il tempo di uscita dallo studio per mancanza di efficacia, per l'insorgenza di eventi avversi o per qualsiasi ragione; il tempo di libertà dalle crisi valutato a 6 mesi; e il tempo alla prima crisi dopo la fase di *dose-escalation*. Altri *endpoint* valutati erano il numero di crisi durante la fase di *dose-escalation* e la frequenza mensile di crisi per tutti i pazienti. Gli eventi avversi sono stati valutati per gravità e relazione causale ad ogni visita.

I pazienti sono stati arruolati nel 2006 ed hanno completato la fase di valutazione dell'efficacia nel 2009. La popolazione *intention-to-treat* (ITT) consisteva di 660 pazienti (330 pregabalin; 330 lamotrigina) dei quali 622 (314 pregabalin; 308 lamotrigina) sono entrati nella fase di valutazione dell'efficacia. Nel gruppo pregabalin un numero inferiore di pazienti è risultato libero da crisi per un periodo ≥ 6 mesi continuativi rispetto ai pazienti del gruppo lamotrigina [162 (52%) vs 209 (68%); *difference in proportion*: -0,16 95%CI -0,24—0,09]. L'incidenza complessiva di eventi avversi è risultata simile tra i due gruppi di trattamento e coerente con gli studi precedenti; vertigini [55 (17%) vs 45 (14%) pazienti], sonnolenza [29 (9%) vs 14 (4%) pazienti], affaticamento [27 (8%) vs 19 (6%) pazienti] e aumento di peso [21 (6%) vs 7 (2%) pazienti] si sono manifestate con maggior frequenza nel gruppo pregabalin rispetto al gruppo lamotrigina.

Pregabalin è risultato inferiore a lamotrigina in monoterapia nei pazienti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi. Uno dei fattori che può aver contribuito ad una minor efficacia di pregabalin potrebbe essere l'utilizzo di dosi potenzialmente non equivalenti tra i due farmaci. Dato che non erano disponibili precedenti studi di pregabalin in monoterapia, gli autori hanno fatto riferimento a studi *add on* quando hanno selezionato il *range* delle dosi giornaliere. Una dose di attacco di pregabalin di 150 mg/die potrebbe essere insufficiente. In uno studio di non inferiorità a dosi flessibili, la distribuzione della dose non equivalente tra i due trattamenti può portare ad una situazione nella quale il farmaco comparatore è usato in modo ottimale, ma il farmaco testato no, come ipotizzato nel caso di questo studio.

Pregabalin ha dimostrato una tollerabilità simile, ma un'efficacia inferiore a lamotrigina per il trattamento di pazienti adulti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi. La possibilità di un dosaggio non equivalente di pregabalin in questo studio dovrebbe essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei risultati. Il ruolo di pregabalin come monoterapia nel trattamento di pazienti con crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi rimane da chiarire.

Nell'editoriale di commento allo studio, il sovradosaggio di un trattamento rispetto all'altro è stata giudicata improbabile dato che entrambi i farmaci avevano un profilo di tollerabilità simile. Una dose appropriata non rappresenta il solo potenziale fattore di confondimento negli

studi di confronto. Un'altra perplessità risiede nella scelta dell'*endpoint*, dal momento che il tempo libero da crisi epilettiche può essere indipendente dalla randomizzazione. Alcuni dei pazienti potrebbero, infatti, essere andati incontro a remissione spontanea. I criteri ILAE suggeriscono che la risposta al trattamento possa essere dichiarata solo dopo che un paziente è risultato libero da crisi per un periodo superiore a 3 volte la durata del precedente intervallo tra le crisi. Gli studi nei pazienti di nuova diagnosi sono dicotomici e valutano solo il tempo libero da crisi o l'assenza di crisi, ma non la riduzione della loro frequenza. Comunque, in uno studio su pazienti di nuova diagnosi uno su tre può avere crisi così rare che un numero maggiore di crisi risulterebbero improbabili nel periodo di durata dello studio, sia che il trattamento sia efficace o meno, ed ancora, un paziente su tre può avere crisi così resistenti che almeno una crisi è destinata a manifestarsi, sia che il trattamento sia efficace o meno. Solo una parte dei pazienti arruolati in qualsiasi studio può risultare sensibile ad una differenza di dose tra i farmaci. Questo fattore potrebbe spiegare perché i nuovi e i vecchi farmaci antiepilettici sembrano così simili in efficacia. La frequenza di crisi nei pazienti di nuova diagnosi è spesso ridotta e la risposta parziale al trattamento potrebbe portare ad una frequenza ancora più bassa. La dose di trattamento dovrebbe essere aumentata solo nel caso di una crisi. Le crisi epilettiche che si sono manifestate durante il periodo di studio erano troppo rare per avere un numero sufficiente di aumenti di dose durante le 52 settimane di studio. Alcune misure di *endpoint* secondario come il *drop-out* per mancanza di efficacia sembrano sostenere la superiorità di lamotrigina, ma il problema delle dosi e la frequenza di crisi enfatizzano come sia difficile un confronto equo tra i farmaci. Sono necessari studi a lungo termine su pregabalin vs lamotrigina e su altre coppie di farmaci antiepilettici per acquisire dettagli metodologici prima di affermare che un farmaco sia realmente migliore dell'altro.

Parole chiave: pregabalin, lamotrigina, crisi epilettiche parziali di nuova diagnosi, studio di non-inferiorità.

Conflitto di interesse: Questo articolo fa riferimento ad un uso di pregabalin che non è stato approvato dall'FDA. Lo studio è finanziato da Pfizer INC. Un autore fa parte del comitato di consulenza scientifica di Pfizer Inc ed ha ricevuto compensi da Eisai, Johnson& Johnson, Pfizer Inc e UCB Pharma. Un altro autore fa parte del comitato di consulenza scientifica di Pfizer Inc, UCB Pharma, Eisai, Johnson& Johnson, GlaxoSmithKline, Novartis, Valeant Pharmaceuticals International, Sierra Neuropharmaceuticals, Neuronex e Medtronic; Un altro autore fa parte del comitato di consulenza scientifica di Pfizer Inc, UCB Pharma e GlaxoSmithKline. Alcuni autori sono dipendenti di Pfizer Inc.

Riferimenti bibliografici

Kwan P et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2011;10:881-90
French J. What is a fair comparison in head-to-head trials of antiepileptic drugs? *Lancet Neurol* 2011.

Antipertensivi di uso comune e disturbi alle basse vie urinarie: risultati del sondaggio tenutosi nella BACH (Boston Area Community Health)

A cura del Dott. Dario Botti

I disturbi alle basse vie urinarie (LUTS) sono comuni, fastidiosi e associati ad una riduzione della qualità di vita. In studi precedenti i LUTS sono stati inoltre associati a malattie croniche, tra cui cardiopatie e ipertensione. Alcuni antipertensivi, soprattutto diuretici e calcio-antagonisti, sono associati ad un aumentato rischio di LUTS, come nicturia, ma non si è a conoscenza se siano dipendenti dal genere.

Gli obiettivi di questa analisi sono stati valutare se le classi di antipertensivi utilizzate più frequentemente sono effettivamente associate a LUTS (sintomi prevalenti: incontinenza urinaria, sintomi ostruttivi e nicturia). Inoltre questo è il primo studio che analizza la prevalenza di LUTS fra soggetti dei due sessi in un'ampia popolazione di pazienti.

I dati sono stati raccolti dal sondaggio BACH, che ha valutato una popolazione residente nell'area di Boston, Massachusetts, USA, che ha avuto almeno una prescrizione di farmaci antipertensivi fra il 2002 e il 2005.

I sintomi urologici di ostruzione, incontinenza urinaria e nicturia sono stati raccolti attraverso dei questionari effettuati da intervistatori e dall'*American Urological Association* (AUA). Quest'analisi ha raccolto dati fra 1865 partecipanti cui era stata indicata la prescrizione di almeno un antiipertensivo.

Le associazioni di ACE inibitori, beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio e diuretici tiazidici e dell'ansa con i tre sintomi inclusi nei LUTS sono state valutate utilizzando *odds ratio* (OR) e un intervallo di confidenza del 95%. Il gruppo di controllo era la popolazione ipertesa senza terapia.

La presenza di LUTS è stata valutata con un punteggio ≥ 8 nell'indice di sintomi AUA che misura sette sintomi urologici, con un'ulteriore compresenza di incontinenza urinaria e sintomi ostruttivi (irritativi).

Un punteggio molto alto (30-35 punti) indica una molteplicità di sintomi. Le domande relative a frequenza, urgenza e nicturia aumentavano il punteggio ≥ 4 . Allo stesso modo sintomi relativi alla presenza di incontinenza urinaria aumentavano il punteggio di 5 punti e oltre. Nella scala dei sintomi di LUTS, quando moderati e consistenti, il punteggio aumentava ≥ 8 .

Dato che la nicturia è un sintomo comune e impatta notevolmente sulla qualità della vita è stata considerata separatamente. Nel questionario si sono effettuate due domande relative al problema e si è proceduto alla valutazione per quei pazienti che rispondevano positivamente alla domanda, indicando una frequenza di almeno due volte a notte.

Per quanto riguarda la terapia antiipertensiva utilizzata, si sono considerate le 6 classi di antipertensivi più comunemente prescritti: beta-bloccanti, ACE-inibitori, diuretici tiazidici, calcio-antagonisti, diuretici dell'ansa e antagonisti dei recettori dell'angiotensina (sartani). Si sono create quattro classi che rappresentavano quattro modelli terapeutici: la monoterapia con una classe di farmaci d'interesse, la classe di farmaci d'interesse con un altro farmaco, l'uso di una classe di antipertensivi non imputata nel causare LUTS e l'assenza di terapia antiipertensiva.

Nelle analisi precedenti si era osservato che l'ipertensione era associata a LUTS soprattutto tra le donne e che l'uso del diuretico era un fattore di rischio nel causare nicturia, indipendentemente dal genere.

Nel sondaggio BACH, la nicturia avveniva per il 40,8 % dei casi ed è stato il sintomo più comune in tutti i gruppi che hanno accusato LUTS, tra cui ostruzioni e incontinenza urinaria. Si è inoltre osservato che si sono accusati più sintomi tra la popolazione femminile che assume associazioni di farmaci rispetto alla popolazione maschile. Tra le donne solo i calcio-antagonisti in monoterapia hanno dimostrato un'associazione significativa con sintomi di nicturia (OR = 2,65, IC 95%: 1,04 – 6,4) e con sintomi ostruttivi (OR = 3,84, IC 95%: 1,24 – 11,87), mentre la politerapia con calcio-antagonisti e diuretici dell'ansa è risultata significativamente associata con incontinenza urinaria e nicturia. La concomitanza di sintomi urologici e terapia con calcio-antagonisti è più frequente nelle donne di età inferiore ai 55 anni, mentre non si osservano gli stessi effetti in donne di età superiore ai 55 anni. Non ci sono dati sufficienti per stimare e analizzare separatamente i dati delle pazienti in monoterapia con diuretici dell'ansa: si è osservata però un'associazione significativa fra nicturia (OR = 1,94, IC 95%: 1,12, 3,36) e sintomi di incontinenza urinaria (OR = 2,30, IC 95%: 1,08, 4,89) nelle pazienti che utilizzavano diuretici dell'ansa sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci. A causa degli effetti dei calcio-antagonisti si è monitorata la situazione quando gli stessi venivano eliminati dalla terapia e venivano mantenuti i diuretici dell'ansa. Gli OR risultavano migliorati, non più significativi per nicturia (OR = 1,53, IC 95%: 0,81, 2,90) ed attenuati per i sintomi di incontinenza urinaria, diventando addirittura non significativi (OR = 2,19, IC 95%: 0,90, 5,34): valori che supportano l'ipotesi che i LUTS urinari siano imputabili maggiormente ai calcio-antagonisti.

Nella popolazione maschile, solo la classe dei diuretici ha avuto un'associazione significativa con sintomi urologici: la monoterapia con diuretici tiazidici è significativamente associata a incontinenza urinaria (OR = 2,90, IC 95%: 1,17, 7,19), nonostante l'intervallo di confidenza impreciso rifletta il basso numero di osservazioni effettuate su pazienti in monoterapia (n = 32). L'utilizzo di diuretici dell'ansa sia in mono che in politerapia è associato a nicturia (OR = 2,55, IC 95%: 1,26, 5,14). Si era ipotizzato quindi che alcune associazioni osservate fra

nicturia e diuretici dell'ansa potessero in realtà essere attribuibili a interazioni con calcio-antagonisti, ma la sospensione dalla terapia non ha portato a grossi risultati (OR = 2,57, IC 95%: 1,06, 6,21).

Lo studio ha dimostrato una significativa associazione fra calcio-antagonisti e nicturia e incontinenza urinaria fra le donne di età inferiore ai 55 anni, ma non fra gli uomini. Nella popolazione maschile si sono riscontrate le associazioni fra diuretici dell'ansa e nicturia, e diuretici tiazidici e incontinenza urinaria, non motivati dall'uso concomitante con calcio-antagonisti.

Conflitto di interesse: Un autore dell'articolo è stato consulente per Bayer, GlaxoSmithKline e UCB in merito a farmaci antipertensivi.

Parole chiave: Disturbi alle basse vie urinarie, Antipertensivi, Inchiesta.

Riferimento bibliografico

Hall Susan A. et al. Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU International* ; doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10593.x.

Rischio cardiovascolare da farmaci anti-infiammatori non-steroidi: revisione sistematica di studi osservazionali che usano la popolazione generale non-trattata come controllo

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Trial clinici randomizzati hanno dimostrato che i farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) determinano un aumentato rischio cardiovascolare se utilizzati ad alte dosi o in *setting* atipici. Questo studio stima il rischio comparativo di ciascun FANS alle dosi comunemente utilizzate nella pratica medica quotidiana.

Scopo di questo studio è stato quello di fare una revisione sistematica di studi osservazionali sul rischio cardiovascolare da FANS che includono popolazione generale non-trattata come controllo. In particolare, lo studio riporta la stima del rischio relativo (RR) di ciascun FANS a diversi dosaggi in popolazioni a basso e ad alto rischio cardiovascolare. Inoltre, lo studio compara il rischio di ciascun FANS con quello degli altri, generando rapporti di RR.

Lo studio ha preso in considerazione 30 studi non randomizzati controllati, che includevano 184946 eventi cardiovascolari e 21 studi di coorte che descrivevano gli effetti dei FANS su 2,7 milioni di persone. Non ha preso in considerazione gli studi controllati con placebo che includono molti meno pazienti e che sono già oggetto di diverse meta-analisi. Gli studi analizzati sono stati pubblicati tra il 1985 e il 30 novembre del 2010 e riguardavano sia i FANS tradizionali che i farmaci COX2 selettivi (Coxib). Nel *subset* di studi che riportavano dati rilevanti, sono stati considerati i diversi dosaggi e valutate diversamente la popolazione a basso rischio cardiovascolare e quella ad alto rischio. Il rischio più frequentemente riportato era per l'infarto del miocardio, e in parecchi studi sono state riportate le morti correlate a disturbi coronarici/cardiaci o una combinazione di entrambi i parametri. Meno pubblicazioni riportano eventi cerebrovascolari con particolare riferimento allo *stroke*. La maggior parte degli studi considerava come variabili di aggiustamento nel calcolo del rischio: età, sesso, fattori di rischio vascolare, co-morbidità e altri medicinali somministrati. Al contrario, la maggior parte degli studi non prendeva in considerazione per aggiustare il calcolo del rischio, l'utilizzo di FANS e di aspirina non prescritte dal medico, il fumo, il consumo d'alcol e il BMI (*body mass index*). Gli autori di questa pubblicazione, per effettuare l'analisi del rischio non hanno utilizzato i dati grezzi degli studi ma le elaborazioni riportate dagli studi originali. Questa revisione è l'aggiornamento di una pubblicata nel 2006 che includeva meno della metà degli studi considerati in questa review (McGettigan P, Henry D (2006) *Cardiovascular risk and*

inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase-2. JAMA 296: 1633-1644).

Per quanto riguarda naprossene, ibuprofene, celecoxib, rofecoxib e diclofenac sono stati considerati, rispettivamente 41, 38, 35, 34 e 29 studi; per l'indometacina 14, e per piroxicam, meloxicam, etodolac, eterocoxib e valdecoxib sono stati considerati tra 4 e 8 studi. Di seguito vengono riportati: il RR di ciascun FANS (RR) per eventi cardiovascolari, l'intervallo di confidenza al 95% (95% CI) e l'eterogeneità dei risultati ottenuti dai diversi studi espressa dalla p (più la p è piccola più l'eterogeneità dei risultati degli studi è elevata). Naprossene, 1,09 (1,02-1,16) $p < 0,0001$; ibuprofene, 1,18 (1,11-1,25) $p < 0,0001$; celecoxib, 1,17 (1,08-1,27) $p < 0,0001$; rofecoxib, 1,45 (1,33-1,59) $p < 0,0001$; diclofenac, 1,40 (1,27-1,55) $p < 0,0001$; l'indometacina, 1,30 (1,19-1,41) $p = 0,1$; piroxicam, 1,08 (0,91-1,30) $p = 0,3$; meloxicam, 1,20 (1,07-1,33) $p = 0,7$; etodolac, 1,55 (1,28-1,87) $p = 0,01$; eterocoxib, 2,05 (1,45-2,88) $p = 0,9$; valdecoxib 1,05 (0,81-1,36) $p = 0,004$.

Per i farmaci più studiati (naprossene, ibuprofene, celecoxib, rofecoxib e diclofenac), è stato valutato anche il RR a diverse dosi e per pazienti a basso ed alto rischio cardiovascolare. Per tutti i farmaci analizzati (ad eccezione del naprossene) è stato rilevato un aumento significativo del rischio all'aumentare della dose. In particolare, per il diclofenac e il rofecoxib ad alte dosi è stato rilevato un rischio più che raddoppiato. A basse dosi l'ibuprofene non ha un aumentato rischio cardiovascolare (1,05; CI 0,96-1,15), presente invece per il diclofenac (1,22; CI 1,12-1,33). I pazienti con un evento ischemico vascolare in anamnesi sono stati considerati ad alto rischio cardiovascolare. L'analisi non ha rilevato differenze statisticamente significative relativamente all'aumento del rischio tra pazienti ad alto rischio e quelli a basso rischio in nessuno dei farmaci analizzati.

In 12 studi sono stati analizzati eventi cardiovascolari in utilizzatori recenti di FANS (meno di 30 giorni). In 9 di questi studi è stato dimostrato che c'è un aumento del rischio cardiovascolare anche dopo poche settimane di utilizzo e in 3 di questi studi il rischio cardiovascolare aumenta anche dopo solo 14 giorni di trattamento.

Dalle diverse comparazioni dirette tra i rischi relativi di alcuni FANS si può concludere che il naprossene ha un vantaggio piccolo ma statisticamente significativo rispetto all'ibuprofene. Al contrario, naprossene e celecoxib non hanno un rischio cardiovascolare diverso. Il diclofenac ha un rischio cardiovascolare superiore a ibuprofene, naprossene e celecoxib, e simile a quello del rofecoxib.

In estrema sintesi lo studio dimostra che: rofecoxib e diclofenac sono i farmaci a più alto rischio cardiovascolare, mentre il naprossene ha un profilo di sicurezza leggermente superiore all'ibuprofene. Questa superiorità non è stata mai descritta dagli altri studi, con l'unica eccezione di una recente meta analisi sull'aumentato rischio di stroke da parte dell'ibuprofene. Gli autori concludono che nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare il naprossene è il farmaco di prima scelta anche per l'apparente mancata correlazione tra rischio e dose.

Il dato sul valdecoxib (no aumentato rischio) è discrepante con gli altri dati disponibili, ma gli autori non sanno dare una spiegazione. In questa meta-analisi è individuato per la prima volta il rischio cardiovascolare di piroxicam, etodolac, indometacina e meloxicam.

I limiti di questo studio sono numerosi. Innanzitutto, molte delle differenze nel RR tra i diversi FANS sono piccole e possono essere spiegate dalla mancata correzione per fattori di rischio non considerati per il calcolo del rischio. D'altra parte, l'analisi della sensibilità nei test di comparazione tra due FANS dimostra una certa robustezza dei dati, tranne quella tra ibuprofene e diclofenac. Un altro limite importante riguarda gli studi utilizzati per questa meta-analisi che derivano informazioni da database amministrativi o elettronici. Queste fonti non sono state pensate per svolgere ricerche e sono mancanti informazioni critiche, quali, ad esempio, l'uso di aspirina o di FANS non prescritti dal medico. Inoltre, informazioni su abitudini o condizioni che modulano il rischio cardiovascolare sono limitate. Tra queste, ad esempio, mancano informazioni relative all'abitudine al fumo e alla durata di questa abitudine. Difficilmente sono disponibili dati di laboratorio sui pazienti. Ovviamente le metaanalisi di studi randomizzati dovrebbero fornire dati più solidi, ma la numerosità dei campioni di questi studi è troppo bassa per permettere di studiare eventi relativamente rari. Una rassicurazione sull'affidabilità delle metaanalisi su dati osservazionali viene da uno studio che ha dimostrato una concordanza sulla stima del rischio tra questi studi e quelli effettuati su studi randomizzati. Nonostante i limiti sopra discussi, gli autori ritengono che le conclusioni raggiunte dal loro studio siano così robuste da essere utilizzate in clinica e nelle decisioni di politica sanitaria.

Naprossene e basse dosi di ibuprofene hanno il rischio cardiovascolare meno elevato. Questo vantaggio deve essere valutato insieme all'aumentato rischio gastro-intestinale e, relativamente al solo ibuprofene, alla assenza di antagonismo rispetto agli effetti dell'aspirina a basse dosi. In questo studio il celecoxib ha un profilo di rischio simile al naprossene ma diverse considerazioni portano gli autori a non consigliarlo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Infine, il diclofenac risulta avere un profilo rischioso anche a basse dosi e questo dovrebbe suggerire provvedimenti restrittivi rispetto all'autoprescrizione.

Il naprossene non aumenta il rischio cardiovascolare dei pazienti ed il suo profilo è simile al celecoxib e leggermente migliore dell'ibuprofene. D'altra parte, il diclofenac ha uno dei rischi cardiovascolari maggiori.

L'editoriale di accompagnamento sostiene che lo studio analizza il rischio cardiovascolare di un numero ampio di FANS, anche relativamente a FANS il cui rischio non era mai stato analizzato. Altro merito dello studio è quello di avere valutato il rischio in funzione dei diversi dosaggi di FANS nella popolazione generale. Le conclusioni degli autori dello studio correlano con quelle derivanti dall'analisi degli studi randomizzati e dimostrano che per alcuni FANS (come diclofenac e rofecoxib) non esiste un dosaggio sicuro per ciò che riguarda il rischio cardiovascolare.

Parole chiave: Meta analisi, FANS, rischio cardiovascolare.

Riferimenti bibliografici

P McGettigan and D Henry (2011) Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.

The PLoS Medicine Editors (2011) Why Drug Safety Should Not Take a Back Seat to Efficacy. PLoS Med 8(9): e1001097. doi:10.1371/journal.pmed.1001097.

* *Rofecoxib è stato ritirato dal commercio nel settembre 2004. Valdecoxib è stato ritirato dal commercio nell'aprile 2005.*

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

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 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. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**Contatti: webmaster@sifweb.org**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; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet 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), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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