

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

L'analgesia non oppioide da placebo è mediata dai recettori CB1 dei cannabinoidi

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/130570> 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 89 del 01.11.2011

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

- Interruzione di inibitori di pompa protonica in pazienti lungo-degenti
- Il trattamento a lungo termine con metformina riduce la prevalenza di sindrome metabolica e del suo interessamento epatico in pazienti giovani sovrappeso, iperinsulinemiche e con sindrome dell'ovaio policistico
- Supplementazione enterale di acidi grassi omega 3, acido gamma-linolenico e antiossidanti nel danno polmonare acuto (studio OMEGA)
- Raltegravir in mono o duplice somministrazione giornaliera in pazienti con HIV-1 non trattati in precedenza: lo studio QDMRK (A Phase III Study of the Safety & Efficacy of Once Daily [QD] Versus Twice Daily [BID] Raltegravir [RAL] in Combination Therapy for Treatment-Naïve HIV-Infected Patients [Pts])
- Escitalopram è associato a riduzione della severità e dell'interferenza del dolore in pazienti dipendenti dagli oppioidi con sintomi depressivi
- L'analgesia non oppioide da placebo è mediata dai recettori CB1 dei cannabinoidi
- Confronto tra i vaccini bivalente e tetravalente per il papilloma virus umano: valutazione economica basata sul modello di trasmissione
- Riduzione della frequenza cardiaca con ivadrabina e qualità di vita correlata alla salute in pazienti con insufficienza cardiaca cronica: i risultati dello studio SHIFT (The Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial)

- Dispositivi medici in evidenza -

- Stent vs terapia medica per la cura di stenosi arteriose intracraniche
- Intervallo interdialitico prolungato e mortalità tra pazienti in emodialisi
- Dispositivi medici tra regolamentazione e innovazione

Interruzione di inibitori di pompa protonica in pazienti lungo-degenti

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nel breve termine, gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono altamente efficaci per il trattamento di malattie come il reflusso gastroesofageo, esofagiti, ulcere gastriche e duodenali. Sebbene ci siano indicazioni per un uso a lungo termine (ad esempio, per l'esofago di Barrett), l'uso cronico spesso non è indicato. È pratica comune negli ospedali utilizzare i PPI senza una chiara indicazione e, molto spesso, i pazienti vengono dimessi con una prescrizione per PPI. Anche se generalmente considerati sicuri, recenti studi osservazionali hanno associato i PPI con il rischio di polmonite acquisita in comunità o in ospedale, infezione da *Clostridium difficile* e fratture osteoporotiche. La morbilità associata all'assunzione cronica di PPI unitamente alla fragilità della popolazione ricoverata in strutture a lunga degenza suggeriscono che l'uso inappropriato di questa classe farmacologica incida negativamente sulla salute dei pazienti.

Gli obiettivi di questo studio sono stati caratterizzare la sospensione di PPI nei nuovi ammessi a strutture di assistenza a lungo termine, identificare i fattori indipendentemente associati con la sospensione di PPI e definire se la sostituzione con antagonisti dei recettori H₂ (H₂RA), per continuare la soppressione dell'acidità gastrica, possa accompagnarsi all'interruzione della terapia con PPI.

È stato effettuato uno studio epidemiologico retrospettivo, sui soggetti ammessi alle strutture di assistenza a lungo termine per veterani, attraverso dati amministrativi, delle farmacie e dei *Minimum Data Set* (MDS, è una valutazione standardizzata dei residenti in case di cura che fornisce informazioni demografiche, notizie relative allo stato funzionale in termini di attività della vita quotidiana ed al ricorso al sistema sanitario). Le analisi sono state condotte presso i centri *Massachusetts Veterans Epidemiology Research and Information Center*, *Veterans Affairs Cooperative Studies Coordinating Center* e *Veterans Affairs Boston Healthcare System*.

Nel 2005 sono stati identificati 10.838 veterani di nuova ammissione che possedevano i seguenti requisiti: valutazione MDS completa, ammissione né ad ospizi né a case di riposo e prescrizione di un PPI entro 7 giorni dal ricovero. È stata selezionata solo la prima ammissione registrata nel 2005 e pertanto la popolazione oggetto dello studio è stata ristretta a 10.624 individui, da cui sono stati esclusi 234 soggetti per un soggiorno < 7 giorni e 19 individui per mancanza di una valutazione completa, portando la coorte a 10.371 soggetti analizzati. Il *follow-up* massimo è stato di 180 giorni.

Nelle strutture residenziali considerate, i pazienti ricevevano una somministrazione di farmaci simile a quella che avviene in ambito ospedaliero. I residenti non sono stati autorizzati ad assumere per propria iniziativa farmaci ambulatoriali o da banco. Sono stati determinati tutti i giorni durante i quali sono stati dispensati PPI ai pazienti e l'ultimo giorno di utilizzo è stato calcolato sommando i giorni di utilizzo alla data finale. I residenti sono stati considerati come utenti di base se avevano ricevuto un PPI nei primi 7 giorni di ammissione. Il 7° giorno di ricovero, la fine del periodo di arruolamento, è stato valutato come il primo giorno di utilizzo per il periodo di osservazione. La durata di utilizzo è stata calcolata come il numero di giorni dal 7° giorno fino alla data dell'ultima dose di PPI, per interruzione o controllo. Per i residenti in cui il PPI è stato interrotto prima del 7° giorno, la durata è stata calcolata contando i giorni tra la prima data di erogazione e l'ultimo giorno di utilizzo del PPI. Se l'ultimo giorno calcolato di utilizzo di PPI risultava precedente alle dimissioni dalla struttura di assistenza a lungo termine il partecipante è stato considerato come "discontinuer". Se l'ultimo giorno di utilizzo è stato quello della dimissione, dopo la dimissione o al 180° giorno, il partecipante è stato designato "continuer".

I registri della farmacia delle strutture per veterani sono stati utilizzati per verificare le prescrizioni di H₂RA per 10.371 partecipanti allo studio al fine di determinare se avessero avuto una sostituzione di farmaco o una semplice sospensione. Se i partecipanti avevano avuto una prescrizione per H₂RA nei primi 7 giorni di assistenza sono stati classificati come utilizzatori di base (n = 5.533). In questo modo sono stati creati sei sottogruppi: sulla base dell'uso combinato di PPI (continuazione vs sospensione) e H₂RA (*baseline* vs inizio vs nessun uso). Per il sottogruppo composto da partecipanti con interruzione di PPI ed inizio di H₂RA (sostituzione di terapia per la soppressione dell'acida gastrica), è stato determinato quando,

rispetto alla sospensione di PPI, si sia verificato l'inizio dell'assunzione del H₂RA (> 1 settimana prima, ≤ 1 settimana prima, ≤ 1 settimana dopo, > 1 settimana dopo).

È stato, inoltre, valutato il numero di farmaci per via orale, intravenosa e topica, esclusi PPI ed H₂RA, che i soggetti avevano assunto, l'età al momento del ricovero, il sesso ed i ricoveri precedenti (nessuno, uno, due o più). La popolazione in esame era costituita prevalentemente da uomini (97%) con un'età mediana di 73 anni (*range* interquartile, o IQR, 60-81). Nel gruppo degli utilizzatori di PPI era presente un'alta frequenza di comorbidità, con un 46% presentanti una o più patologie correlate all'acido gastrico (reflusso gastro-esofageo o esofagite da reflusso per il 39%). Nella maggior parte (67%) si è registrata una prescrizione per PPI nei 30 giorni precedenti il ricovero. Quasi 2 partecipanti su 3 sono andati incontro ad almeno un'ospedalizzazione nei 90 giorni precedenti l'ammissione. Il numero mediano di prescrizioni per altri farmaci, al giorno 7, è stato di 7 (IQR 5-10). Il punteggio medio raggiunto alla MDS è stato pari a 8 (IQR 2-15), suggerendo una compromissione da moderata a severa della capacità di svolgere attività della vita quotidiana.

Le associazioni fra caratteristiche dei pazienti ed interruzione della terapia con PPI sono state determinate impiegando il modello di Cox dei rischi proporzionali* (*hazard ratio*, HR), al momento del ricovero, della morte o a 180 giorni dopo la dimissione.

Sono stati registrati 2.749 casi (27%) di interruzione di PPI; il 43% di queste interruzioni è avvenuto nei primi 28 giorni di ammissione. I fattori statisticamente predittori dell'interruzione sono stati: ospedalizzazione (HR=1,22; 95% CI 1,01-1,46), uso di PPI precedente all'ammissione (HR=1,35; 95% CI 1,16-1,56) e scarso stato funzionale (HR=1,22; 95% CI 1,03-1,45). I partecipanti con minore probabilità di interruzione di PPI sono risultati quelli con patologie correlate all'acidità gastrica (HR=0,53; 95% CI 0,46-0,61), diabete mellito (HR=0,82; 95% CI 0,72-0,94) e quelli che ricevevano prescrizioni per 6 o più farmaci (HR=0,78; 95% CI 0,66-0,92 per 6-7 farmaci. HR=0,64; 95% CI 0,54-0,76 per 8-10. HR=0,64; 95% CI 0,42-0,62 per più di 11 farmaci). Tra i 2.749 partecipanti che avevano interrotto i PPI, nessuno ha ricominciato ad assumerli durante lo studio e solo il 9% di essi li ha sostituiti con un H₂RA: in 2.328 (85%) casi i PPI non erano stati sostituiti con H₂RA durante il periodo in esame, 179 (6%) hanno ricevuto H₂RA al basale e 242 (9%) hanno iniziato un H₂RA durante il periodo studiato. Di questi 242, 104 soggetti (43%) hanno iniziato un H₂RA entro i primi 7 giorni dall'interruzione del PPI e 71 (29%) più di una settimana prima dell'interruzione. Questi dati suggeriscono, secondo gli autori, che i pazienti in cui è stato interrotto il trattamento con PPI siano stati facilmente gestiti senza significative conseguenze cliniche: solo il 9% ha, infatti, sostituito il PPI con un H₂RA.

I risultati presentati nello studio mostrano, coerentemente ad altri lavori della letteratura, la tendenza ad un abuso prescrittivo di PPI; aggiungendo, inoltre, alle attuali conoscenze, informazioni relative a quali siano i fattori maggiormente associati all'interruzione della terapia con PPI nei pazienti ricoverati in strutture residenziali protette.

Sebbene in clinica possano esservi ancora delle incertezze sull'interruzione della terapia con PPI, più di un quarto dei partecipanti, con prescrizione di PPI al momento dell'ammissione in residenze a lunga degenza, ha interrotto la terapia entro i 180 giorni dal ricovero. La revisione dell'appropriatezza prescrittiva dei PPI, con l'individuazione dei soggetti idonei a ricevere il trattamento, potrebbe ridurre il numero di pazienti a cui il farmaco viene prescritto impropriamente.

Parole chiave: inibitori di pompa protonica, assistenza a lungo termine, studio retrospettivo di coorte.

Riferimento bibliografico: Linsky A, Hermos JA, Lawler EV, Rudolph JL. Proton Pump Inhibitor Discontinuation in Long-Term Care. J Am Geriatr Soc. 2011 Aug 24.

* il modello di Cox dei rischi proporzionali permette di valutare significatività ed impatto di determinate caratteristiche (continue o discrete) pre-selezionate, sul rischio relativo (probabilità) di incorrere nell'evento registrato (interruzione del trattamento con PPI) nell'arco temporale considerato.

Il trattamento a lungo termine con metformina riduce la prevalenza di sindrome metabolica e del suo interessamento epatico in pazienti giovani sovrappeso, iperinsulinemiche e con sindrome dell'ovaio policistico

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un'endocrinopatia che interessa circa il 5-10% delle donne in età fertile; è caratterizzata da iperandrogenismo, anovulazione e policistosi ovarica (PCO). Si stima che circa il 50-60% delle pazienti con PCOS presenti insulino-resistenza (IR) che è frequentemente associata a steatosi epatica non alcolica (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD), patologia che include uno spettro di condizioni che vanno dalla semplice steatosi a steatoepatiti e cirrosi. Negli ultimi anni la NAFLD è stata descritta in un numero significativo di donne con PCOS, e l'IR presente in entrambe le condizioni sembra essere il legame tra queste due patologie. Tuttavia, nessuno studio ha valutato se in donne sovrappeso e iperinsulinemiche con PCOS la presenza di NAFLD possa permettere l'identificazione di un sottogruppo di pazienti con rischio maggiore di sviluppare uno squilibrio metabolico.

Obiettivo dello studio è stato valutare la prevalenza di NAFLD e di sindrome metabolica (*Metabolic Syndrome*, MS) in una coorte di giovani pazienti sovrappeso, iperinsulinemiche con PCOS e di verificare gli effetti del trattamento con metformina per 6-12 mesi sui parametri endocrini, metabolici ed epatici.

Sono state reclutate 140 donne con PCOS, sovrappeso, non diabetiche e iperinsulinemiche in età riproduttiva (18-40 anni). A ciascuna paziente è stato prescritto un trattamento con metformina alla dose standard di 500 mg x 3/die per 12 mesi. Tutti i test di laboratorio e le valutazioni ecografiche sono state effettuate prima dell'inizio della terapia e dopo 6 e 12 mesi di trattamento. La diagnosi di PCOS è stata definita dalla presenza di almeno 2 dei 3 criteri del *Rotterdam consensus meeting* 2003: 1) irregolarità mestruali (oligomenorrea o anovulazione), 2) segni clinici o biochimici di iperandrogenismo, 3) evidenza ecografica di PCOS. La diagnosi di NAFLD è stata effettuata sulla base del riscontro di livelli di ALT >19 U/l e all'ecografia epatica di fegato iperreflettente; per la funzione epatica sono stati inoltre dosati: AST, bilirubina totale, albumina, fosfatasi alcalina e γ GT. I criteri di inclusione dello studio sono stati: BMI >25 kg/m²; età <40 anni; assenza di patologia epatica cronica (sostanze d'abuso, sierologia positiva per HBsAg e/o HCV). I criteri di esclusione sono stati: gravidanza o allattamento; consumo di alcool >20g/die; altre cause di intolleranza nota alla metformina. Per tutte le pazienti sono state escluse altre possibili cause di iperandrogenismo e irregolarità mestruali come l'iperplasia surrenalica congenita, i tumori androgeno-secerntenti, l'iperprolattinemia e l'ipotiroidismo. I parametri valutati per ciascuna paziente sono stati: età, pressione arteriosa (PA), circonferenza vita, altezza, peso e BMI, dosaggi sierici nella fase follicolare precoce del ciclo mestruale spontaneo o indotto (giorni 2-5). Lo studio ormonale è stato effettuato con la determinazione di: cortisolo plasmatico (F), testosterone (T), androstenedione (A), estradiolo (E2), ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), 17 idrossi-progesterone (17-OH-P), *sex hormone-binding globulin* (SHBG), *free androgen index* (FAI), prolattina (PRL) e ormoni tiroidei. L'IR è stata valutata tramite l'*oral glucose tolerance test* (OGTT) e l'indice *homeostasis model assessment of insulin-resistance* (HOM-IR). La MS è stata definita tramite la presenza di almeno 3 dei 5 criteri dell'ATPIII (*Adult Treatment Panel III*): 1) circonferenza vita >88 cm, 2) iperglicemia (glicemia a digiuno \geq 110 mg/dl), 3) ipertrigliceridemia (trigliceridi \geq 150 mg/dl), 4) ipertensione (PA \geq 130/85 mmHg), 5) basso colesterolo HDL (< 50 mg/dl nelle donne). L'*outcome* primario dello studio è stato la valutazione della prevalenza di NAFLD e SM in pazienti sovrappeso e iperinsulinemiche con PCOS. L'*outcome* secondario è stato valutare in queste pazienti gli effetti del trattamento con metformina sui parametri endocrini, metabolici ed epatici. Delle 140 pazienti reclutate, 120 hanno completato il periodo di studio di 6 mesi; 42 pazienti non hanno voluto proseguire il trattamento e 4 hanno abbandonato lo studio per il verificarsi di una gravidanza. Le rimanenti 74 pazienti hanno completato i 12 mesi di trattamento. La NAFLD è stata diagnosticata in 81 pazienti con PCOS (57,85%) e tutte hanno presentato alterazione dei livelli ematici di ALT ed evidenza ecografica di steatosi. I risultati hanno dimostrato che nelle donne con PCOS e NAFLD i livelli di ALT e il rapporto ALT/AST erano più alti se confrontati con quelli di donne con PCOS senza NAFLD. Anche i livelli basali di insulina a digiuno, HOMA-IR, trigliceridi, I-AUC

(*insulinaemic area under curve*) a 120 min sono risultati significativamente elevati. Inoltre, nonostante i due gruppi presentassero BMI simili, le donne con PCOS e NAFLD avevano livelli di FAI più elevati. In donne con PCOS e NAFLD, 6 mesi di trattamento con metformina sono stati in grado di ridurre significativamente le concentrazioni di AST, il rapporto AST/ALT, l'indice HOMA-IR, la I-AUC, la glicemia a digiuno, i livelli di LH e di FAI. Al contrario, è stato osservato un incremento significativo delle concentrazioni di SHBG e E2, con un trend di incremento anche dei livelli di HDL. Dopo 12 mesi, la valutazione delle 42 donne con PCOS e NAFLD che hanno completato il trattamento con metformina, ha confermato la riduzione significativa dell'indice HOMA-IR, della I-AUC, dei livelli di AST, ALT, LH e FAI e anche in questo gruppo è stato notato un incremento significativo dei livelli di HDL, E2 e SHBG. Per quanto riguarda gli effetti del trattamento con metformina in donne con PCOS senza NAFLD dopo 6 mesi è stata osservata una riduzione dell'indice HOMA-IR, della I-AUC, dei livelli di LH e FAI ed un incremento di quelli di E2 e SHBG. Dopo dodici mesi di trattamento, in questo gruppo di pazienti è stata confermata una riduzione significativa dell'indice HOMA-IR, della I-AUC, dei livelli di LH e FAI, mentre quelli di SHBG ed E2 erano significativamente aumentati. Come per l'altro gruppo di pazienti, i livelli di HDL sono risultati aumentati ma non in maniera statisticamente significativa. La prevalenza al basale di MS in tutte le donne con PCOS valutate è stata del 32,09%; da notare che la MS era presente solo nel gruppo di pazienti con NAFLD (32,09% vs 0%; $p < 0,001$). Analizzando il sottogruppo delle 42 pazienti con PCOS e NAFLD, il trattamento con metformina è stato in grado di ridurre la prevalenza di MS da 12 su 42 pazienti (28,5%) a 8 su 42 (19,04%) ma senza raggiungere una significatività statistica dopo 6 mesi di trattamento ($p = 0,07$); il prolungamento della terapia a 12 mesi è stato in grado di ridurre in maniera significativa la prevalenza di MS dal 28,5% all'11,9% (5 su 42 pazienti; $p < 0,01$). Inoltre quando è stata valutata la distribuzione dei criteri diagnostici dell'ATPIII, è stato notato un aumento significativo delle pazienti che non presentavano criteri positivi per MS e quindi una tendenza generale verso una riduzione del numero dei criteri positivi ($p < 0,001$). Per quanto riguarda gli effetti della metformina sugli aspetti ginecologici, dopo 6 mesi di trattamento in donne con PCOS e NAFLD, la prevalenza dei cicli mestruali irregolari si è ridotta in maniera significativa dall'88% al 22,8% ($p < 0,001$). Questi risultati sono stati confermati dopo 12 mesi di trattamento, con il riscontro di una riduzione significativa di oligomenorrea dall'85,7% al 19% ($p < 0,001$). Anche in pazienti con PCOS senza NAFLD è stata riscontrata una riduzione significativa dell'oligomenorrea sia dopo 6 mesi (dall'88,8% al 55,5%, $p < 0,001$) che dopo 12 mesi (dall'88,8% al 22,2%, $p < 0,001$) di trattamento con metformina. Come atteso, in entrambi i gruppi, il ripristino dell'ovulazione è stato accompagnato da un decremento dei livelli di LH e da un incremento in circolo di 17- β -estradiolo. Il miglioramento dell'attività ovarica è stato confermato dalla buona percentuale di gravidanze spontanee registrate. In conclusione, per quanto riguarda l'*endpoint* primario è stato dimostrato che la NAFLD è presente in quasi la metà delle pazienti sovrappeso iperinsulinemiche con PCOS e che in tutte le pazienti con PCOS e NAFLD è presente anche la MS; inoltre, queste donne hanno una probabilità maggiore di sviluppare MS come mostrato dalla positività a 1 o 2 criteri dell'ATPIII. Sulla base di questi risultati, sarebbe opportuno che le pazienti sovrappeso iperinsulinemiche con PCOS venissero sottoposte ad un'accurata valutazione dei parametri epatici biochimici ed ecografici. Per l'*endpoint* secondario, è stato dimostrato che il trattamento a lungo termine con metformina sembra essere indicato in pazienti sovrappeso iperinsulinemiche con PCOS sia per ripristinare il ciclo mestruale che per prevenire possibili complicazioni correlate alle patologie del fegato e alla MS, specialmente nelle pazienti con NAFLD.

Il trattamento con metformina è indicato in tutte le pazienti sovrappeso e iperinsulinemiche con PCOS, specialmente in quelle che presentano NAFLD.

Parole chiave: metformina, PCOS/NAFLD, studio osservazionale

Riferimenti bibliografici

Gangale MF et al Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome. : Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Oct;75(4):520-7.

Supplementazione enterale di acidi grassi omega 3, acido gamma-linolenico e antiossidanti nel danno polmonare acuto (studio OMEGA)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Il danno polmonare acuto (*Acute Lung Injury*, ALI) è caratterizzato dall'infiammazione neutrofila e dal rilascio di eicosanoidi, la cui struttura ed attività dipendono dalla composizione dei fosfolipidi di membrana: gli acidi grassi omega-6 danno origine a prodotti altamente reattivi e proinfiammatori; gli omega-3, come l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido eicosapentaenoico (EPA), a prodotti meno reattivi e ad attività antinfiammatoria. I pazienti a rischio di danno polmonare acuto hanno livelli di omega-3 ridotti al 25% dei valori normali, mentre i pazienti con danno polmonare conclamato hanno valori inferiori al 6%. Studi clinici hanno evidenziato che una supplementazione enterale con omega-3, acido gamma linolenico (GLA) e antiossidanti è associata al miglioramento dell'ossigenazione e della respirazione nei soggetti con danno polmonare acuto.

Un gruppo di ricercatori americani del *National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trial Network* ha testato gli effetti della supplementazione enterale con omega-3, GLA e antiossidanti sul rapporto omega-3/omega-6, sulla riduzione dei mediatori dell'infiammazione, sul numero di giorni senza ventilatore e su altri *outcome* clinici in soggetti affetti da danno polmonare acuto.

Lo studio OMEGA, un trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, è stato condotto dal 2 gennaio 2008 al 21 febbraio 2009 presso 44 ospedali americani, dove sono stati arruolati tutti i pazienti con diagnosi di danno polmonare acuto da non più di 48 ore, che necessitavano di ventilazione meccanica e per i quali i clinici avevano ritenuto necessaria la nutrizione enterale.

In particolare, i criteri d'inclusione sono stati: rapporto pressione parziale di ossigeno/frazione inspirata di ossigeno ≤ 300 , infiltrati polmonari bilaterali suggestivi di edema, nessuna evidenza di ipertensione atriale sinistra dalla radiografia toracica.

I criteri di esclusione sono stati: grave danno polmonare cronico, danno polmonare acuto oltre le 48 ore o intubazione oltre le 72 ore, impossibilità di ottenere il consenso, malattia di base a probabile esito fatale, recente emorragia intracranica, grave danno epatico, malati terminali, shock refrattario, coagulopatie, rifiuto del consenso.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere due volte al giorno una supplementazione enterale di omega-3, GLA e antiossidanti (supplementazione n-3) o una formulazione di controllo isocalorica ed isovolemica pesata verso i carboidrati.

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare i giorni senza necessità di ventilazione meccanica dopo 28 giorni di trattamento.

Gli obiettivi secondari sono stati: la mortalità a 60 giorni, i giorni fuori dall'unità di terapia intensiva (UTI), i giorni senza danno d'organo, la frequenza di effetti gastrointestinali, i livelli plasmatici e urinari dei *biomarker* infiammatori, lo sviluppo di nuove infezioni.

Ad una prima analisi ad interim dei risultati, lo studio è stato interrotto per inefficacia dopo che 143 e 129 pazienti erano stati randomizzati a ricevere rispettivamente supplementazione n-3 e la formulazione isocalorica di controllo. Tutti i pazienti avevano completato il *follow up* prima della dimissione ospedaliera o al giorno 60.

Nonostante un aumento di otto volte dei livelli plasmatici di EPA, i pazienti trattati con n-3 hanno avuto un minor numero di giorni senza ventilazione meccanica rispetto al controllo (14,0 [DS, 11,1] vs 17,2 [DS, 10,2], $p=0,02$) (differenza, -3,2 [IC95%, da -5,8 a -0,7]) e di giorni fuori dalla UTI (14,0 [DS,10,5] vs 16,7 [DS, 9,5], $p=0,04$). I pazienti con supplementazione n-3, inoltre, hanno manifestato meno giorni senza danno d'organo non polmonare rispetto ai controlli (13,2 vs 15,5; $p=0,02$). La mortalità a 60 giorni è stata del 26,6% nel gruppo con supplementazione n-3 (IC95%, 19,3%-33,8%) e del 16,3% nel controllo (IC95%, 9,9%-22,7%) ($p=0,054$). La mortalità aggiustata a 60 giorni è stata del 25,1% (IC95%, 9,2%-41,0%) nel gruppo con supplementazione n-3 vs 17,6% (IC95%, 3,3%-31,9%) nel gruppo controllo ($p=0,11$).

I pazienti del gruppo con supplementazione n-3 presentavano una maggior incidenza di eventi gastrointestinali; infatti, la diarrea si è manifestata per più giorni nei pazienti del gruppo con

supplementazione n-3 (28,7% vs 20,9%, p=0,001). Tra i due gruppi non sono emerse differenze circa l'insorgenza di nuove infezioni (polmonite associata a ventilazione, 7% [IC95%, 3%-11%] per il gruppo con supplementazione n-3 vs 8% [IC95%, 3%-12%] per il controllo [p=0,81]; batteriemia, 11,2% [IC95%, 6%-16,4%] vs 10,9% [IC95%, 5,5%-6,2%] [p=0,91]; diarrea da Clostridium Difficile 4,2% [IC95% 1,6%-8,9%] vs 3,9% [IC95%, 1,3%-8,8%] [p=0,98], rispettivamente. Infine, nonostante un aumento dei livelli plasmatici di omega-3 nel gruppo con supplementazione n-3, i livelli dei biomarcatori infiammatori sono rimasti invariati in entrambi i gruppi.

A differenza degli studi precedenti, il trial OMEGA non evidenzia alcun miglioramento della fisiologia polmonare o delle condizioni cliniche dei pazienti con ALI trattati con una supplementazione enterale arricchita con acidi grassi omega-3, GLA e antiossidanti. Inoltre, tale supplementazione non esercita potere protettivo verso le infezioni nosocomiali né migliora la funzionalità d'organo non polmonare; infine, nonostante un aumento dei livelli plasmatici di omega-3, la supplementazione non determina una riduzione dei biomarcatori infiammatori, e può risultare anche pericolosa.

Il motivo per cui i risultati del trial OMEGA si discostano da quelli degli studi precedenti non è chiaro. Sicuramente vi sono alcune differenze, come le maggiori dimensioni del campione e la composizione della soluzione controllo. Inoltre, il metodo di somministrazione in due boli/die di piccoli volumi, da un lato ha permesso di ampliare il campione arruolando anche pazienti con intolleranze alimentari, dall'altro può aver determinato una maggiore incidenza di eventi avversi gastrointestinali. Come evidenziato nell'editoriale di accompagnamento, studi recenti sostengono che può essere stato proprio il metodo di somministrazione in bolo ad aver compromesso la modulazione dei biomarcatori infiammatori. Un'altra possibile spiegazione è che la formulazione controllo, sebbene isocalorica, abbia fornito un maggiore apporto proteico, favorendo così le condizioni cliniche dei pazienti del gruppo controllo rispetto a quelli trattati con supplementazione n-3. Infatti, alcune evidenze dimostrano che i soggetti in ventilazione assistita trattati con dosi elevate di proteine manifestano un aumento dei giorni senza ventilazione ed una riduzione della mortalità. Infine, il disaccordo tra i risultati di OMEGA e quelli degli studi precedenti può riflettere il fatto che gli studi clinici tendono a fornire evidenze più modeste quanto più elevate sono le dimensioni del campione.

Conflitto di interessi: Un autore dello studio ha dichiarato di aver ricevuto compensi dalla Abbott Nutrition.

Parole chiave: acidi grassi omega-3/acido gamma linolenico/antiossidanti, danno polmonare acuto (ALI), RCT.

Riferimento bibliografico

Rice TW et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. JAMA. 2011;306:1574-81

Cook DJ, Heyland DK. Pharnaconutrition in acute lung injury. JAMA. 2011;306:1599-600

Raltegravir in mono o duplice somministrazione giornaliera in pazienti con HIV-1 non trattati in precedenza: lo studio QDMRK (A Phase III Study of the Safety & Efficacy of Once Daily [QD] Versus Twice Daily [BID] Raltegravir [RAL] in Combination Therapy for Treatment-Naïve HIV-Infected Patients [Pts])

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Raltegravir è un inibitore delle integrasi del virus HIV-1 con una potente e lunga durata d'azione, usato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, indipendentemente dal fatto che il virus sia sensibile o resistente ad altre classi di farmaci antiretrovirali.

La terapia con raltegravir (400 mg due volte al giorno, BID) in combinazione con tenofovir + emtricitabina in pazienti non precedentemente trattati è risultata non inferiore per efficacia rispetto a efavirenz ed è risultata associata ad un minor numero di eventi avversi per trattamenti di oltre 96 settimane. Il vantaggio di regimi in monosomministrazione giornaliera

potrebbe essere una maggiore aderenza alla terapia da parte dei pazienti. Uno studio di fase 2 ha mostrato efficacia simile per raltegravir BID a dosaggi compresi tra 100 mg e 600 mg; inoltre, quando somministrato al dosaggio di 800 mg in unica somministrazione giornaliera (OD), le concentrazioni plasmatiche e cellulari di raltegravir nel sangue periferico (cellule mononucleate) alla fine dell'intervallo di dosaggio superavano le concentrazioni inibitorie (IC 95 e IC 50) per il virus HIV-1 wild type. Concentrazioni *trough* di raltegravir (C_{tro} =concentrazione plasmatica del farmaco misurata poco prima della dose successiva) dopo somministrazione di 800 mg OD si sono dimostrate non inferiori a quelle raggiunte con dosaggi 100 mg BID; in pazienti precedentemente trattati che hanno ricevuto raltegravir BID, si sono notate associazioni deboli ma costanti tra efficacia e concentrazioni totali di raltegravir, ma non con concentrazioni *trough*. Studi di laboratorio hanno suggerito che fossero le concentrazioni totali (AUC), più che le concentrazioni *trough*, le più correlate all'efficacia del farmaco.

In questo lavoro è stata valutata la non inferiorità di una regime con raltegravir 800 mg OD rispetto al dosaggio standard di raltegravir 400 mg BID come parte della terapia di associazione con tenofovir+emtricitabina in pazienti non precedentemente trattati.

Lo studio QDMRK (che ha coinvolto anche ricercatori italiani) è uno studio di non inferiorità, di fase 3, in doppio cieco, randomizzato, *active-controlled*, condotto in tutti e 5 i continenti in cui sono stati arruolati 775 pazienti.

I criteri di inclusione sono stati: adulti >18 anni, HIV positivi, con carica virale ≥ 5000 copie/ml, non trattati in precedenza. I pazienti sono stati stratificati in base allo screening della carica virale (>100000 copie vs ≤ 100000 copie) e alla co-infezione con i virus dell'epatite.

Sono stati esclusi i pazienti con epatite acuta o epatite cronica scompensata, insufficienza renale (pazienti in dialisi, con valori di creatinina di oltre due volte il limite superiore, o una clearance della creatinina <30 ml/min), o qualsiasi altra condizione medica che potesse interferire con la conduzione o l'interpretazione dello studio; donne gravide o che allattavano e pazienti risultati resistenti a emtricitabina o tenofovir. Non sono invece stati eseguiti test per la resistenza a raltegravir al basale. I pazienti sono stati assegnati in maniera casuale, in rapporto 1:1 a ricevere raltegravir 400 mg BID o 800 mg OD. Tutti i partecipanti hanno ricevuto una volta al giorno un'associazione preconstituita di tenofovir 300 mg ed emtricitabina 200 mg.

La carica virale è stata misurata con una procedura con *cut-off* di quantificazione di 400 copie/ml; durante le prime 8 settimane di trattamento è stato utilizzato uno strumento ultrasensibile con limite inferiore di quantificazione di 50 copie/ml per i campioni con carica virale <400 copie/ml, successivamente il test standard è stato utilizzato per valori >50 copie/ml. La risposta virologica è stata definita come due misurazioni consecutive della carica virale ≤ 50 copie/ml, misurate ad almeno 1 settimana di distanza; il fallimento virologico poteva essere la non risposta o un effetto *rebound*. I pazienti *non-responders* non hanno mai raggiunto cariche virali consecutive <50 copie/ml in 24 settimane o al momento della prematura interruzione dello studio; i pazienti *rebounders* avevano cariche virali ≥ 50 copie/ml in 2 misurazioni consecutive ad almeno 1 settimana di distanza dopo una risposta iniziale. Al momento del fallimento virologico, sono stati effettuati test di resistenza genotipica e fenotipica.

Sono stati raccolti campioni per analisi farmacocinetiche alle settimane 2, 12 e 16, indipendentemente dagli orari di somministrazione del farmaco, invece alle settimane 4, 8, 24, 48, 72, e 96, i campioni sono stati raccolti tra 11 e 13 ore dopo l'assunzione nel gruppo raltegravir per il gruppo BID e tra 22 e 26 ore dopo l'assunzione per il gruppo OD. Sono stati inoltre fatti campionamenti intensivi di 24 ore in un sottogruppo preselezionato di pazienti alla settimana 4. Sono stati inclusi tutti i pazienti randomizzati che erano stati trattati con almeno una dose del farmaco in studio per le analisi di efficacia primaria e di sicurezza. Per l'analisi di efficacia primaria, gli autori hanno ipotizzato che raltegravir OD fosse non inferiore per attività antiretrovirale rispetto alla BID in termini di raggiungimento di risposta virologica a 48 settimane.

Da ottobre 2008 a novembre 2009, sono stati arruolati 775 pazienti, di cui 770 (99%) sono stati randomizzati a ricevere almeno una dose del farmaco in studio. Il tempo mediano dello studio era 68,1 settimane (2,3-103,3) per i pazienti del gruppo OD e 68,4 settimane (2,1-102,1) per il gruppo BID. Dei 382 pazienti del gruppo OD, 48 (13%) hanno interrotto lo studio

prematuramente contro i 30 (8%) del gruppo BID (388). Le caratteristiche basali erano ben bilanciate tra i 2 gruppi di trattamento; quasi il 40% dei pazienti in entrambi i gruppi aveva una carica virale di HIV RNA di oltre 100000 copie/ml e il 24% aveva una conta cellulare di CD4 \leq 200 cellule/ μ L al basale.

Nell'analisi primaria la risposta virologica si è riscontrata in 318 (83%) dei 382 pazienti nel gruppo OD e in 343 (89%) dei 386 del gruppo BID.

La monosomministrazione giornaliera si è rivelata inferiore alla duplice somministrazione (differenza nel tasso di risposta -5,7%, IC 95% -10,7 a -0,83; $p=0,044$).

Il tempo per ottenere una risposta virologica confermata è stato più lungo per il gruppo OD rispetto al gruppo BID; in pazienti con una carica virale di HIV RNA al basale di oltre 100000 copie/mL o con conta cellulare CD4 \leq 200 cellule/ μ L, i tassi di risposta sono risultati inferiori per la mono somministrazione giornaliera rispetto alla duplice somministrazione. Nei pazienti con carica virale al basale di RNA \leq 100000 copie/mL o con CD4 $>$ 200 cellule/ μ L, il gruppo OD ha avuto tassi di risposta virologica numericamente più bassi rispetto al gruppo BID.

Entro la settimana 48, 53 (14%) dei 382 pazienti del gruppo OD e 35 (9%) dei 388 del gruppo BID erano giunti a fallimento virologico; dei 53 pazienti con fallimento virologico appartenenti al gruppo OD, 22 (42%) erano *non-responders* e 31 (58%) *rebounders*. Dei 35 pazienti del gruppo BID in fallimento virologico, 14 (40%) erano *non-responders* e 21 (60%) *rebounders*.

I pazienti del gruppo OD avevano mostrato un fallimento virologico più precocemente rispetto a quelli del gruppo BID. Nei pazienti che avevano una risposta virologica entro la settimana 24, i tassi di *rebound* successivi sono stati superiori nel gruppo OD (16 [5%] di 340 partecipanti) rispetto al gruppo BID (10 [3%] di 364 partecipanti). L'aumento medio rispetto al basale della conta dei CD4 alla settimana 48 era 210 cellule/ μ L (95% IC 195-225) per i pazienti OD e 196 cellule/ μ L (182-211) per i pazienti BID (differenza 14, IC 95% -7 a 34 cellule/ μ L).

Degli 11 pazienti che avevano mutazioni delle integrasi dell'HIV al basale, 9 (82%) avevano una carica virale di HIV RNA \geq 100000 copie. Tutti i virus resistenti a raltegravir erano resistenti anche a emtricitabina; inoltre virus emtricitabina-resistente e raltegravir-sensibile sono stati identificati in 11 pazienti del gruppo OD e in 2 pazienti del gruppo BID; non sono invece stati trovati virus resistenti a tenofovir.

Nel sottogruppo dei 42 pazienti sottoposti a monitoraggio farmacocinetico, entrambi i gruppi di trattamento avevano concentrazioni plasmatiche di raltegravir (AUC_{0-24h}) simili. Tuttavia C_{trough} di raltegravir sono risultate oltre a 6 volte superiori con la duplice somministrazione giornaliera (gruppo BID) rispetto alla monosomministrazione (gruppo OD).

Sulla base di tutti i dati disponibili per un tempo medio di 68 settimane per entrambi i gruppi, l'88% dei pazienti in ogni gruppo di trattamento ha avuto almeno un evento avverso; gli eventi avversi che hanno portato alla sospensione sono stati 4 (1%) in ciascun gruppo; eventi avversi di grado severo-moderato, si sono verificati in 172 (45%) dei 382 pazienti del gruppo OD e 188 (48%) di 388 pazienti nel gruppo BID; eventi avversi gravi sono stati riportati in 26 (7%) del gruppo OD e 40 (10%) del gruppo BID. Le neoplasie riportate sono state numericamente maggiori nel gruppo BID ($n=13$) rispetto al gruppo OD ($n=6$), ma il tipo, la diversità e la tempistica della diagnosi rendono poco probabile la loro correlazione con il trattamento. Non si è verificato alcun decesso durante lo studio, ma 2 pazienti nel gruppo BID sono morti dopo la fine dello studio per cause non correlate al trattamento. Nel gruppo OD 31 pazienti (8%) e 43 (11%) del gruppo BID hanno presentato eventi avversi di laboratorio non gravi, che hanno portato ad interruzione del trattamento. Le più comuni anomalie di laboratorio sono state: aumento sierico di ck (15 [4%] nel gruppo OD vs 21 [5%] del gruppo BID), di ALT (11 [3%] gruppo OD vs 13 [3%] gruppo BID). L'epatite è stata riportata come evento avverso grave in un solo paziente e non sono stati segnalati gravi casi di miosite o rabdomiolisi.

Gli autori concludono che i risultati ottenuti supportano l'uso di raltegravir BID. L'inibizione sostenuta della replicazione virale dipende dalla potenza del regime di trattamento, dalla barriera genetica allo sviluppo di resistenza ai farmaci e dall'esposizione al farmaco, che è una funzione complessa di *compliance*, assorbimento ed eliminazione. Le concentrazioni plasmatiche misurate dalla AUC_{24h} erano simili con entrambi i regimi, ma la forma della curva sembrava essere un determinante nella risposta virologica con OD; la C_{trough} e la concentrazione totale hanno influenzato la probabilità di risposta virologica nel gruppo OD. Per il gruppo BID l'efficacia non è risultata correlata a tutte le variabili farmacocinetiche, probabilmente perché le concentrazioni di raltegravir sono rimaste sufficientemente superiori al

valore necessario per l'inibizione completa della replicazione virale nell'intervallo di 12 ore tra le 2 somministrazioni. Si è osservata un'associazione nel gruppo OD fra C_{trough} e l'efficacia di raltegravir, ma non è stato possibile identificare un valore soglia.

I pazienti nel gruppo OD, con basse C_{trough} e cariche virali elevate al basale sono particolarmente a rischio di fallimento del trattamento, anche i pazienti con meno di 100000 copie di HIV RNA o più di 200 cellule CD4/ μl al basale avevano tassi di risposta numericamente migliori con regimi di duplice somministrazione giornaliera rispetto alla monosomministrazione e si è riscontrata, nel gruppo OD, una maggiore percentuale di pazienti con HIV RNA <50 copie/mL con *rebound* virologico alla settimana 24.

In conclusione, sulla base dei dati emersi da questo studio, un regime terapeutico con raltegravir somministrato una volta al giorno non può essere raccomandato di routine come terapia di prima linea nei pazienti HIV positivi non precedentemente trattati.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato da Merck. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Parole chiave: raltegravir, HIV, RCT

Riferimento bibliografico

Eron JJ Jr et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Sep 18. [Epub ahead of print].

Escitalopram è associato a riduzione della severità e dell'interferenza del dolore in pazienti dipendenti dagli oppioidi con sintomi depressivi

A cura delle Dott.sse Giulia Ferrari Toninelli e Francesca Bedussi

Il dolore cronico è un sintomo comune nei pazienti dipendenti dagli oppioidi, con una prevalenza stimata intorno al 37-61% e, se non correttamente trattato, rappresenta un fattore di rischio importante per le ricadute in pazienti con anamnesi positiva per abuso di sostanze. Il trattamento con buprenorfina/naloxone o con metadone, proposti per la gestione del dolore in questi pazienti, non si è dimostrato tuttavia risolutivo. Gli antidepressivi, il cui utilizzo è già supportato da studi clinici per dolori cronici quali la lombalgia ed il dolore associato a fibromialgia e neuropatia, potrebbero costituire una valida alternativa all'utilizzo di narcotici in questo tipo di pazienti, anche a causa della frequente coesistenza di abuso di sostanze e depressione. Escitalopram, l'enantiomero levogiro dell'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina citalopram, si è già dimostrato efficace nel trattamento del dolore associato a lombalgia e polineuropatia. Tuttavia, non esistono studi sugli effetti di escitalopram sul dolore nella popolazione dipendente dagli oppioidi.

Questo studio valuta gli effetti dell'utilizzo di escitalopram sulla severità del dolore e sull'interferenza del dolore con le abituali attività della vita quotidiana, nella popolazione dipendente dagli oppioidi.

Lo studio, condotto fra Novembre 2006 e Maggio 2009 negli Stati Uniti, ha utilizzato dati longitudinali derivanti da un trial randomizzato e controllato che aveva lo scopo di valutare se il trattamento con escitalopram aumentasse l'aderenza alla terapia con buprenorfina e naloxone in pazienti dipendenti dagli oppioidi con sintomi depressivi. I criteri di inclusione dello studio comprendevano: età compresa fra i 18 ed i 65 anni; diagnosi di dipendenza dagli oppioidi in base al DSM-IV; un punteggio >14 sulla *Modified Hamilton Depression Revised Scale*⁺; disponibilità e possibilità di completare un trattamento di 3 mesi con buprenorfina. I criteri di esclusione comprendevano: riscontro anamnestico di malattia mentale severa (disturbo bipolare, schizofrenia, disturbo schizoaffettivo o paranoide); ideazione suicidaria; trattamento con altri antidepressivi durante il corso dello studio (ad esclusione dell'uso di antidepressivi triciclici per il dolore). I partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad un colloquio volto a valutare l'entità e la durata del dolore e sono stati randomizzati a ricevere giornalmente 10 mg

di escitalopram o placebo per 12 settimane. Il colloquio è stato ripetuto durante il *follow up* alla fine del primo, secondo e terzo mese di trattamento. Lo studio è stato eseguito in doppio cieco.

Gli *endpoint* primari dello studio sono stati la severità del dolore e l'interferenza dello stesso con le attività della vita quotidiana nella settimana precedente la valutazione: la severità del dolore è stata misurata utilizzando la scala VAS (*Visual Analog Scale*)*; l'interferenza del dolore è stata valutata mediante il *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI)**. Gli *endpoint* secondari presi in esame sono stati l'età, il sesso, l'etnia di appartenenza, il livello di istruzione, l'utilizzo illecito di oppioidi, la remissione della sintomatologia dolorosa (numero di giorni durante la settimana precedente il colloquio) e i sintomi depressivi, valutati in conformità al *Beck Depression Inventory II* (BDI II)⁺⁺.

Dei 394 pazienti eleggibili nello studio, 147 hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Sono stati reclutati soggetti adulti, con un'età media di $37,5 \pm 9,9$ anni e nella maggior parte dei casi di sesso maschile (76%). L'80,1% dei partecipanti era di etnia bianca non ispanica, il 4,9% era rappresentato da afro-americani, il 9,6% da ispanici ed il restante 5,5% apparteneva ad altri gruppi etnici. La maggior parte dei partecipanti allo studio (85%) presentava depressione da moderata a severa; il 51% soddisfaceva i criteri per la diagnosi di depressione maggiore ed il 4% per distimia. La maggior parte dei partecipanti riferiva la presenza di dolore durante la settimana precedente allo studio e nel 48% dei casi il dolore era riferito come cronico (di durata superiore ai 6 mesi). I più frequenti tipi di dolore erano mal di schiena (66%), dolori alle articolazioni (48%) e dolori muscolari (38%).

Nell'intera coorte si è verificata una riduzione statisticamente significativa della severità del dolore fra il basale ed il *follow up* alla fine del primo mese di trattamento; durante il secondo ed il terzo mese di trattamento, i punteggi medi delle scale VAS e BPI si sono mantenuti costanti. I dati sono stati analizzati mediante rapporti di verosimiglianza (o *likelihood ratio*, LR, un quoziente di probabilità) che permettono di valutare gli effetti dell'intervento e la modificazione degli *outcome* nel tempo. Al primo *follow up*, i pazienti trattati con placebo hanno mostrato una riduzione di 16,8 punti sulla scala VAS ($t=-4,50$, $p<0,01$) e di 1,15 punti sulla scala BPI ($t=-3,69$, $p<0,01$); rispetto ai pazienti trattati con placebo, i soggetti randomizzati a ricevere escitalopram hanno mostrato una riduzione della severità del dolore di 14,34 punti ($t=-2,66$, $p<0,01$) e dell'interferenza del dolore di 1,20 punti ($t=-2,23$, $p<0,05$) in più rispetto ai controlli. La VAS media al *followup*, stimata tramite modello ad effetti fissi***, è pari a 32,1 (95% CI 26,4-37,8) ed a 17,7 (95% CI 12,2-23,2) nei pazienti randomizzati a ricevere, rispettivamente, placebo ed escitalopram; mentre il punteggio BPI è pari a 2,53 (95% CI 1,96-3,10) nel gruppo placebo ed a 1,33 (95% CI 0,79-1,87) nei pazienti che hanno ricevuto escitalopram. Variazioni nella percezione del dolore potrebbero tuttavia essere riconducibili a modifiche dello stato depressivo; quindi i risultati dell'analisi statistica sono stati aggiustati utilizzando un modello che includesse l'analisi dei sintomi depressivi come covariante. Questa seconda analisi non ha mostrato differenze nella severità del dolore ($b=-14,37$, $t=-2,69$, $p<0,01$) o nell'interferenza del dolore ($b=-1,20$, $t=-2,30$, $p<0,05$), escludendo quindi una correlazione fra modificazione dello stato depressivo e miglioramento della sintomatologia dolorosa.

Questo studio dimostra che il trattamento con escitalopram in pazienti dipendenti dagli oppioidi, che presentano sintomi dolorosi, porta ad una significativa riduzione sia della severità del dolore sia dell'interferenza del dolore. Si tratta del primo studio che ha dimostrato un'associazione fra l'utilizzo di questo antidepressivo ed un miglioramento generale della sintomatologia dolorosa in questo tipo di popolazione. Oltre alla significatività statistica, il presente studio mostra anche una significatività clinica; infatti il trattamento con escitalopram è stato associato ad una riduzione del dolore di 14 punti superiore a quella osservata con il placebo, che riflette un miglioramento del 29% rispetto al valore basale di 49. Recenti linee guida suggeriscono che una riduzione del 10-20% o $\geq 30\%$ nell'intensità del dolore rappresentano rispettivamente variazioni minime e moderatamente importanti. L'utilizzo di escitalopram è quindi associato ad un miglioramento della sintomatologia dolorosa con una rilevanza clinica moderatamente importante. Le medesime linee guida suggeriscono che una variazione di un punto sulla scala BPI debba essere considerata il valore soglia per variazioni clinicamente importanti nell'interferenza del dolore con le abituali attività. In base a questi criteri i risultati dello studio, che mostrano una variazione di 1,2 punti, suggeriscono che

l'utilizzo di escitalopram abbia una rilevanza clinica anche per quanto riguarda l'interferenza con le abituali attività.

Gli effetti di escitalopram sul dolore non sembrano essere correlati con l'effetto antidepressivo del farmaco; infatti i valori, aggiustati in base alla depressione non hanno mostrato significative differenze rispetto ai valori non aggiustati (probabilmente a causa della bassa dose di escitalopram utilizzata).

Lo studio presenta alcuni limiti, denunciati dagli stessi autori; infatti è basato su un'analisi secondaria dei dati ed il *follow up* dello studio è relativamente breve (3 mesi); non è quindi noto se la riduzione del dolore dovuta all'utilizzo di escitalopram si protragga oltre questo periodo di tempo. La dose di farmaco utilizzata è relativamente bassa (10 mg); una dose maggiore potrebbe quindi produrre una più significativa riduzione del dolore. Inoltre, lo studio è focalizzato su di un gruppo di pazienti relativamente specifico, limitando la possibilità di generalizzare le osservazioni dello studio all'intera popolazione. Tuttavia esistono studi che supportano l'efficacia dell'escitalopram sul dolore nella popolazione non dipendente dagli oppioidi.

In pazienti dipendenti dagli oppioidi con sintomi depressivi, il trattamento con escitalopram è associato ad una riduzione della severità e dell'interferenza del dolore durante i primi tre mesi di terapia con buprenorfina. L'utilizzo di escitalopram è stato associato ad una riduzione della severità del dolore vicina al 30% durante il primo mese di trattamento ed il suo effetto analgesico sembra essere indipendente dall'effetto antidepressivo.

Parole chiave escitalopram; dipendenza dagli oppioidi; dolore.

Riferimento Bibliografico

Tsui JI, Herman DS, Kettavong M, Anderson BJ, Stein MD. Escitalopram is associated with reductions in pain severity and pain interference in opioid dependent patients with depressive symptoms. *Pain*. 2011 Nov;152(11):2640-4.

Note

(⁺) *Modified Hamilton Depression Revised Scale*; impiegata per monitorare il grado di depressione in pazienti con diagnosi di malattia. Valuta 21 item per un punteggio totale da 0 a 66. Maggiore è il punteggio più severa la patologia.

(*) *Scala Visiva Analogica (VAS)*; scala utilizzata per valutare la severità del dolore; ai partecipanti viene chiesto di quantificare la severità del loro dolore apponendo un segno su di una linea lunga 100 mm e che riporta le scritte "nessun dolore" ad un'estremità e "il massimo dolore possibile" all'altra estremità. È uno strumento unidimensionale che quantifica ciò che il malato soggettivamente percepisce come dolore oppure come sollievo nel complesso delle proprie variabili fisiche e psicologiche.

(**) *Brief Pain Inventory (BPI)*; scala che misura l'interferenza del dolore con le abituali attività della vita quotidiana in diversi contesti come il sonno, il lavoro e le relazioni sociali, assegnando un punteggio che va da 0 (nessuna interferenza) a 10 (il dolore interferisce completamente).

(⁺⁺) *Beck Depression Inventory II (BDI II)*; costruita con lo scopo di valutare la gravità dei sintomi nei soggetti depressi, ma anche per rilevare la presenza di depressione nella popolazione normale (adulti e adolescenti). Valuta 21 item relativi a sintomi ed atteggiamenti tipici dei soggetti depressi, per ogni item vengono fornite 4 alternative corrispondenti alla gravità del sintomo. Il punteggio totale va da 0 a 63: 5-9: punteggio normale; 10-18: depressione lieve; 19-29: depressione moderata; 30-63: depressione grave.

(***) *Modello ad effetti fissi*; modello di metanalisi che considera i lavori selezionati come frutto di una ricerca esaustiva, cioè come la popolazione di tutti i lavori esistenti. L'unica fonte di variabilità è dunque la variabilità entro studi, mentre non viene presa in considerazione la variabilità tra studi.

L'analgesia non oppioide da placebo è mediata dai recettori CB1 dei cannabinoidi

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Lo studio dei meccanismi neurobiologici delle risposte al placebo ha rivelato che in alcune circostanze esse coinvolgono il sistema degli oppioidi endogeni e le reti di modulazione del dolore. L'esposizione ripetuta (precondizionamento farmacologico) agli oppioidi, per esempio la morfina, induce una risposta analgesica al placebo che è bloccata dagli antagonisti degli oppioidi, per esempio il naloxone. Differentemente, sia nell'uomo sia negli animali, l'analgesia

da placebo indotta dal preconditionamento con non oppioidi, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), sono insensibili al naloxone. Quindi, l'analgesia da placebo è una risposta mediata da meccanismi sia oppioidi sia non oppioidi. C'è una crescente evidenza che gli effetti dei FANS vadano ben oltre l'inibizione delle ciclossigenasi e della sintesi delle prostaglandine. Esperimenti *in vitro* e *in vivo* hanno infatti dimostrato che questi farmaci interagiscono con il sistema degli endocannabinoidi e che la ciclossigenasi-2 utilizza i cannabinoidi endogeni come substrati. Perciò, il sistema degli endocannabinoidi potrebbe svolgere un ruolo chiave nel mediare gli effetti terapeutici e indesiderati esercitati dai FANS, così come le risposte ai placebo da loro indotte.

Allo scopo di chiarire il contributo del sistema degli endocannabinoidi all'analgesia da placebo, lo studio ha esaminato l'effetto dell'antagonista CB1 rimonabant sull'analgesia da placebo indotta dal preconditionamento da morfina o da ketorolac.

Sono stati arruolati 82 volontari sani (41 maschi/41 femmine, età media 24,5 anni, peso medio 66,4 kg) che sono stati suddivisi in 6 gruppi: gruppo storia naturale (SN; 12 soggetti, 6 maschi/6 femmine); gruppo rimonabant mascherato (RM, 12, 6/6); gruppo condizionamento oppioide (CO, 14, 7/7); gruppo condizionamento oppioide+rimonabant (CO+R, 15, 7/8); gruppo condizionamento non oppioide (CNO, 15, 8/7); gruppo condizionamento non oppioide+rimonabant (CNO+R, 14, 7/7). Una settimana prima dell'inizio dell'esperimento i partecipanti sono stati sottoposti a visita medica per accertare le loro condizioni fisiche ed escludere la presenza delle principali malattie. Ad essi è stato chiesto di non assumere alcol, farmaci, caffè, tè o altre bevande contenenti caffeina nelle 48 h precedenti ogni sessione dell'esperimento. Ogni gruppo è stato sottoposto a un test di tolleranza al dolore. Il dolore è stato provocato sperimentalmente utilizzando la tecnica del laccio emostatico. I partecipanti sono stati fatti sdraiare su un letto, è stato chiesto loro di estendere verticalmente il loro arto superiore non dominante e il sangue venoso è stato fatto defluire per mezzo di un bendaggio Esmarch. Uno sfigmomanometro è stato posizionato attorno alla parte superiore del braccio e gonfiato fino a 300 mmHg. Il bendaggio è stato mantenuto in sede e l'arto è stato fatto abbassare. A questo punto, mantenendo il braccio fermo sul letto, il soggetto ha iniziato un esercizio con una molla stringi mano consistente nella ripetizione per 12 volte della chiusura (mantenuta per 2 s) e apertura della molla (riposo 2 s); la forza necessaria per chiudere la molla è stata di 7,2 kg. Questa procedura causa un tipo di dolore ischemico che cresce molto velocemente nel tempo per diventare insopportabile dopo circa 14 min. A tutti i soggetti è stato chiesto di tollerare il più a lungo possibile il test, la tolleranza è stata registrata a intervalli di 30 s e ai soggetti è stato detto che per aumentare il loro punteggio avrebbero dovuto tollerare il dolore per l'intero intervallo. Per evitare *bias* legati a *feed-back* che avrebbero potuto influenzare i test successivi, nella stanza non erano presenti orologi visibili. I volontari nel gruppo SN sono stati sottoposti al test e alla valutazione della tolleranza al dolore in 4 giorni non consecutivi, con intervalli tra le sessioni di 3-4 giorni. Questo gruppo è servito come controllo per valutare il naturale corso di questo tipo di dolore durante il periodo dell'esperimento. I volontari nel gruppo RM sono stati sottoposti alla stessa procedura, ma, a loro insaputa, il giorno 2 e 4 hanno ricevuto il rimonabant (0,6 mg/kg dissolto in 100 ml di latte alla fragola). Questo gruppo è servito come controllo per valutare se il rimonabant *per se* influenza questo tipo di dolore. I soggetti nel gruppo CO sono stati esaminati in sessioni di 5 giorni, con intervalli di 3-4 giorni. I giorno 1 e 5 non è stato somministrato loro alcun trattamento; i giorni 2 e 3 è stata somministrata morfina (0,2 mg/kg dissolta in 100 ml di latte alla fragola) come farmaco oppioide condizionante; il giorno 4 è stato somministrato il placebo (solo latte alla fragola) assieme alla suggestione verbale che esso fosse la stessa morfina del giorno precedente. Questo gruppo è stato utilizzato per indurre la risposta analgesica al placebo dopo preconditionamento con oppioidi. I soggetti nel gruppo CO+R sono stati sottoposti alla stessa procedura di quelli nel gruppo CO, con la sola differenza che il giorno 4 hanno ricevuto il rimonabant invece del placebo. Questo gruppo è servito per valutare l'effetto del rimonabant sulla risposta analgesica da placebo indotta dal preconditionamento con oppioidi. I soggetti nel gruppo CNO sono stati sottoposti alla stessa procedura di quelli del gruppo CO, con la sostituzione della morfina con il ketorolac (0,6 mg/kg dissolta in 100 ml latte alla fragola) come farmaco somministrato i giorni 2 e 3 e menzionato per la suggestione verbale il giorno 4. Questo gruppo è stato utilizzato per indurre la risposta analgesica al

placebo dopo preconditionamento con non oppioidi. I soggetti nel gruppo CNO+R sono stati sottoposti alla stessa procedura di quelli del gruppo CNO con la sola sostituzione del placebo somministrato il giorno 4 con il rimonabant (come per il gruppo CO+R). Questo gruppo è servito per valutare l'effetto del rimonabant sulla risposta analgesica da placebo indotta dal preconditionamento con non oppioidi. Tutti i farmaci sono stati somministrati 90 min prima dell'induzione del dolore e la somministrazione del rimonabant è stata fatta in doppio-cieco. Durante i 4 giorni del test, il gruppo SN non ha mostrato alcun significativo cambiamento nella tolleranza al dolore [variazione media giorno 4 - giorno 1 = 0,42 (IC 95%, -0,76-1,60) min]. La somministrazione del rimonabant i giorni 2 e 4 a i volontari nel gruppo RM non ha esercitato alcuna significativa variazione sulla tolleranza al dolore rilevata i giorni 1 e 3 [variazione media giorno 4 - giorno 1 = -0,25 (-0,93-0,43) min]. La somministrazione della morfina o del ketorolac i giorni 2 e 3, rispettivamente nel gruppo CO e in quello CNO, ha aumentato la tolleranza al dolore [da 12,32 (10,79-13,85) min il giorno 1 a 16,61 (15,34-17,87) min il giorno 2 e a 17,18 (15,93-18,43) min il giorno 3, per il gruppo CO; da 12,03 (10,56-13,51) min a 15,37 (14,13-16,60) min il giorno 2 e a 15,60 (14,33-16,87) il giorno 3, per il gruppo CNO]. La somministrazione del placebo il giorno 4 ha mimato la risposta alla morfina nel gruppo OC [variazione media giorno 4 - giorno 1 = 4,07 (3,27-4,86) min, variazione media giorno 4 - giorno 5 = 4,07 (3,15-4,99) min] e quella al ketorolac nel gruppo CNO [variazione media giorno 4 - giorno 1 = 3,17 (2,50-3,83) min, variazione media giorno 4 - giorno 5 = 3,43 (2,95-3,91) min]. La somministrazione del rimonabant il giorno 4 a i partecipanti sia nel gruppo CO+R sia in quello CON+R non ha modificato la risposta analgesica da placebo indotta dal preconditionamento con morfina [variazione media giorno 4 - giorno 1 = 4,77 (4,25-5,28) min, variazione media giorno 4 - giorno 5 = 4,90 (4,09-5,70) min], mentre ha abolito quella indotta dal preconditionamento con ketorolac [variazione media giorno 4 - giorno 1 = -0,43 (-0,86-0,01) min, variazione media giorno 4 - giorno 5 = 0,14 (-0,54-0,83) min]. L'analisi di regressione lineare dei dati ha dimostrato un'elevata correlazione tra la risposta al farmaco al giorno 3 e quella al placebo, sia per la morfina ($r=0,71$) sia per il ketorolac ($r=0,74$), in accordo alla regola "maggiore è la risposta alla morfina o al ketorolac, maggiore è la risposta al placebo". La somministrazione del rimonabant ha abolito questa correlazione nel caso del ketorolac ($r=0,38$), ma non in quello della morfina.

I risultati dimostrano che l'analgesia da placebo indotta dal preconditionamento con ketorolac è mediata dal recettore CB1 dei cannabinoidi.

Futuri studi potranno fornire ulteriori dettagli sui meccanismi neurobiologici di questa risposta analgesica, compresi le reti e i circuiti nervosi coinvolti.

Parole chiave: placebo, FANS, analgesia.

Conflitto d'interesse: Nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Benedetti et al. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat. Med.* 2011;17:1228-1230.

Confronto tra i vaccini bivalente e tetravalente per il papilloma virus umano: valutazione economica basata sul modello di trasmissione

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

L'infezione da papilloma virus umano (HPV) è causa di cancro cervicale ed è associata all'insorgenza di altri tipi di cancro e di lesioni anogenitali. Il HPV è stato inoltre coinvolto in alcuni tipi di cancro della testa e del collo. Attualmente sono in commercio due tipi di vaccini che proteggono contro l'infezione da HPV. Cervarix è un vaccino bivalente contro i sierotipi HPV 16 e 18, mentre Gardasil è un vaccino quadrivalente contro i sierotipi 6, 11, 16 e 18.

Questo studio è stato sviluppato per confrontare gli effetti e la costo-efficacia delle vaccinazioni bivalenti e tetravalenti per il HPV, tenendo in considerazione le differenze esistenti tra le due strategie per: indicazioni autorizzate, capacità di protezione contro patologie correlate all'HPV tipi 6 e 11, e il potere immunogeno a lungo termine. E' stata inoltre stimata la differenza di prezzo che dovrebbe esistere tra i due vaccini per ottenere lo stesso rapporto costo-efficacia.

E' stato utilizzato un modello simulato di trasmissione dell'HPV e di malattia, precedentemente utilizzato dall'autorità sanitaria della Gran Bretagna, aggiornato con le evidenze più recenti ed esteso fino a comprendere scenari nei quali i due vaccini differivano per durata della protezione, protezione crociata e capacità di prevenzione di specifici *end-point*. Sono stati stimati i costi incrementali e i guadagni in termini di anni di vita aggiustati per qualità (*Quality Adjusted Life-Years*: QALYs) di un programma simulato di vaccinazione per l'HPV che impiega sia il vaccino tetravalente che quello bivalente. Si è ipotizzato che la campagna vaccinale scolastica iniziasse nel settembre 2008 in bambine di 12 anni. I costi dei trattamenti sono stati ricavati dai listini ospedalieri e dei *Community Health Services*. Il costo di 1 QALY è stato stimato in 20000-30000£, limiti di costo-efficacia stabiliti dal *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE).

Le patologie prevenibili con la vaccinazione comprendevano cancro della cervice (calcolata la proporzione dei tumori attribuibili ai diversi ceppi in base agli studi più recenti), tumori diversi da quello della cervice (il vaccino tetravalente si è dimostrato protettivo contro neoplasie intraepiteliali della vulva, della vagina e dell'ano, tumori del pene e orofaringei legati ai ceppi 16 e 18; il vaccino bivalente non è stato valutato in questo senso; gli autori hanno valutato le condizioni economiche dei due scenari estremi: quello nel quale i due vaccini prevenivano tutti i tumori non-cervicali legati ai ceppi HPV 16 e 18 e quello in cui il vaccino bivalente protegge solo dal cancro della cervice), lesioni anogenitali (stimata la proporzione attribuibile ai vari ceppi sulla base degli studi più recenti), e papillomatosi respiratorie ricorrenti. Il modello ha compreso anche i costi del ricorso a procedure di screening di basso livello (uno studio dimostra che i soggetti infettati dai ceppi 6 e 11 hanno un rischio aggiuntivo di andare incontro a colonoscopie etc, e la prevenzione di questo aspetto è stato considerato come beneficio aggiuntivo del vaccino tetravalente). Sono stati quindi ipotizzati scenari che tenevano in considerazione la copertura della popolazione (studi dimostrano che non tutte le bambine di 12-13 anni ricevono il vaccino; inoltre, quelle che lo ricevono, possono non ricevere tutte e tre le dosi previste), la durata dell'immunità acquisita (tre scenari sulla base dei dati disponibili: a) entrambi i vaccini assicurano l'immunizzazione per 20 anni; b) entrambi i vaccini proteggono per tutta la vita; c) la protezione dura tutta la vita con entrambi i vaccini ma non per le patologie causate dai ceppi 6, 11 e 18 dove l'immunità dura 20 anni) e la possibilità di una cross protezione dei due vaccini verso ceppi HPV oncogenici non compresi nel vaccino.

Sebbene i due vaccini abbiano prezzi diversi (88.50£ e 80.50£ per dose di tetravalente e bivalente rispettivamente), il prezzo della vaccinazione è stato stimato essere il costo intermedio dei due per entrambi (84.50£) in modo da potere stabilire quale debba essere la differenza di prezzo al netto dello stesso rapporto costo-efficacia. I costi degli *screening* diagnostici e dei trattamenti per le lesioni anogenitali, la riduzione dei QALY associata ai vari tipi di tumori e di altre patologie oggetto dello studio sono stati ipotizzati sulla base degli studi disponibili. La differenza di prezzo tra i vaccini bivalente e tetravalente ugualmente costo-efficaci, è stata valutata calcolando la differenza tra il netto del valore attuale delle due vaccinazioni (valore monetario 2008-2009 di tutti i costi risparmiati e dei QALY guadagnati in 100 anni di modello), diviso per il numero di dosi necessarie per ottenere questi benefici. Il modello finale ha compreso 12 diversi scenari.

Per l'anno 2109, il vaccino tetravalente potrebbe aver prevenuto una mediana da 700 (range-interquartile: 630-800) a 1000 (990-1200) casi di cancro della cervice all'anno, e il bivalente da 730 (650-830) a 1100 (990-1200) casi. Se si considerano come *end-point* specifici solo la prevenzione delle patologie per le quali i vaccini sono autorizzati, il tetravalente potrebbe aver permesso per l'anno 2109 la prevenzione di 430 (380-490) - 630 (550-670) tumori vulvari, vaginali o anali all'anno. La riduzione di incidenza delle lesioni anogenitali e delle papillomatosi respiratorie ricorrenti raggiunge il 95% se si ammette una durata dell'immunità per tutta la vita. Tuttavia, il vaccino bivalente è probabilmente superiore nella prevenzione della morte per cancro: dovrebbe prevenire infatti dall'1,1% (1,0-1,3%) al 4,1 % (3,4-3,8%) casi di morte

per tumore in più rispetto al tetravalente qualora i due vaccini proteggano contro tutti i tipi di naoplasia correlata all'HPV.

Il vaccino tetravalente sembra essere costo-efficace al limite dei 30000£ per QALY guadagnato nei dodici scenari valutati. Il costo incrementale in rapporto all'efficacia del vaccino tetravalente rispetto alla non vaccinazione varia da 12000£ a 19000£ quando si assume anche la protezione contro tutti i tipi di cancro studiati, sale fino a 22000£ considerando solo la protezione contro le patologie per le quali il vaccino è autorizzato. Per il bivalente rispetto alla non vaccinazione il rapporto costo incrementale-efficacia varia da 16000£ a 25000£ se si considera la prevenzione di tutti i tipi di cancro e sale fino a 41000£ se si considerano solo le indicazioni autorizzate. Questo significa che, nel peggiore degli scenari possibili, il vaccino bivalente potrebbe non essere costo-efficace al prezzo di 84.50£. Se si considera il costo di 1 QALY a 30000£, allora il costo addizionale per trattamento (per le tre dosi previste) del vaccino quadrivalente, per essere ugualmente costo-efficace rispetto al bivalente, dovrebbe variare tra 19£ e 38£ se si considera la prevenzione di tutti i tipi di tumore studiati. Questa differenza sale a 48-68£ se si considera la prevenzione degli *end-point* per i quali i vaccini sono realmente autorizzati. La differenza si riduce a 14-28£ (tutti gli *end-point*) e 35-48£ (*end-point* autorizzati) se si considera 20.000£ il costo di 1 QALY.

L'analisi presenta alcuni limiti: 1) In molti casi non è chiaro in quale modo le differenze di composizione tra i due vaccini possano influenzare l'efficacia clinica nella popolazione; 2) sono disponibili pochi dati sul decorso naturale dei tumori correlati a HPV nei distretti diversi dalla cervice, sebbene questi rappresentino una percentuale sostanziale di infezione da HPV, potenzialmente prevenibili con la vaccinazione; 3) sono stati ipotizzati i tipi di HPV non compresi nel vaccino come singolo tipo composito. Per evitare la sovrastima della probabilità di trasmissione del tipo composito, gli autori hanno trattato questo tipo di HPV come 10 sottotipi separati ma identici (non si tiene conto delle differenze di probabilità di trasmissione di questi ceppi né della possibile diversa protezione contro questi ceppi virali da parte dei due vaccini); 4) gli autori hanno assunto che il vaccino quadrivalente riduca l'incidenza di papillomatosi respiratoria ricorrente con la stessa incidenza delle lesioni anogenitali correlate ai ceppi HPV 6 e 11. Questa ipotesi è valida solo se il tempo che intercorre tra l'infezione materna da HPV 6 e 11 e lo sviluppo di papillomatosi respiratoria ricorrente giovanile risulta simile al ritardo tra l'infezione da HPV 6 e 11 e la diagnosi di lesioni anogenitali.

Il vaccino quadrivalente sembra aver un maggior vantaggio per la riduzione della spesa sanitaria e della perdita di QALYs, mentre il bivalente sembra più efficace nel prevenire il decesso per cancro. Questa analisi ha dimostrato che rimane un'incertezza considerevole circa il beneficio differenziale dei due vaccini disponibili per HPV in termini di efficacia contro i ceppi HPV non compresi nel vaccino; prevenzione di cancro non-cervicale, condilomi, papillomatosi respiratoria ricorrente e durata della protezione. La scelta del vaccino HPV, sia da un punto di vista clinico che della sanità pubblica, deve tenere conto dello spettro delle differenze tra il bivalente e il tetravalente.

In base a recenti evidenze, la differenza di prezzo tra il vaccino bivalente e quadrivalente, affinché siano ugualmente costo-efficaci, dovrebbe essere superiore a quella attuale.

Parole chiave: vaccino bivalente e quadrivalente, HPV, analisi costo-efficacia

Riferimento bibliografico

Jit M et al. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BMJ* 2011;343:d5775.

Riduzione della frequenza cardiaca con ivadrabina e qualità di vita correlata alla salute in pazienti con insufficienza cardiaca cronica: i risultati dello studio SHIFT (The Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial)

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il trial denominato SHIFT ha studiato gli effetti della ivadrabina sull'insufficienza cardiaca sistolica (Swedberg et al., *Lancet* 2010;376:875-885). I risultati hanno mostrato che la

ivabradina riduce la mortalità cardiovascolare o il ricovero per un peggioramento dell'insufficienza. Il rationale per cui è stata effettuata questa sottoanalisi è basato sul fatto che 2 pazienti con identico stato di salute possono avere una diversa qualità di vita correlata alla salute (*Health-related Quality of Life*, HQoL), che dipende dalle sensazioni soggettive, dalle aspettative e della percezione relativa alla salute, nella consapevolezza che, per un paziente con insufficienza cardiaca (*Heart Failure*, HF), la qualità di vita è tanto importante quanto l'allungamento della sopravvivenza.

Questa sottoanalisi dello studio SHIFT ha testato gli effetti della ivabradina sulla HQoL e ha valutato se la qualità di vita alla *baseline* è associata con un diverso rischio di evoluzione dell'insufficienza cardiaca cronica associata a disfunzioni sistoliche. In particolare, è stato valutato se la diminuzione della frequenza cardiaca (*Heart Rate*, HR) indotta dalla ivabradina può determinare un aumento della HQoL e una riduzione della frequenza degli eventi sfavorevoli.

Il numero di pazienti valutati in questa re-analisi dello studio è diverso da quello dello studio originale, dal momento che in numerosi centri non era stata valutata la HQoL tramite il *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), che permette di stabilire 2 punteggi: il *clinical summary score* (CSS), che valutava lo stato di salute tramite la valutazione quantitativa dei sintomi riferiti dal paziente e l'*overall summary score* (OSS), derivante dalla valutazione dei limiti fisici, di tutti i sintomi, della qualità di vita e delle limitazioni nella vita sociale. In questo studio sono stati arruolati 1944 pazienti da 24 Paesi (968 ivabradina e 976 placebo) con un *follow-up* medio 24,5 mesi (massimo 29,3 mesi). Un totale di 283 pazienti (126 ivabradina, 157 placebo) sono morti prima del termine dello studio; 73 prima di 12 mesi. Milleottocentododici pazienti avevano un punteggio di CSS a 4 mesi e 1719 avevano un punteggio CSS anche a 12 mesi. Un numero molto simile di pazienti avevano anche l'altro punteggio, l'OSS. I motivi per cui mancano un certo numero di pazienti a 12 mesi sono: morte, ritiro del consenso o non effettuazione della visita per qualsiasi altro motivo.

L'età media dei pazienti era 60,7 (\pm 11,3, SD) anni e il 76% erano maschi. La classe NYHA più rappresentata era quella II (58%) con una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) media di 28,3% (\pm 5,4) e frequenza cardiaca (HR) di 79,8 (\pm 9,0). La maggior parte dei pazienti ricevevano la terapia prescritta, che includeva ACE-inibitori e/o bloccanti del recettore dell'angiotensina II (95%) e un beta-bloccante (90%). Rispetto allo studio SHIFT, un numero più alto di pazienti era incluso nella II classe NYHA.

Alla *baseline* il punteggio medio OSS era 64,8 (\pm 19,9) e quello CSS di 68,4 (\pm 20,3). Dividendo la popolazione sulla base dell'OSS (OSS<50, cioè peggiore; OSS tra 50 e 74; OSS>75, cioè migliore), i pazienti con OSS>75 soffrivano di HF da meno tempo (2,9 anni vs 3,9 anni nel gruppo con OSS intermedio e 4,3 anni nel gruppo con OSS peggiore), appartenevano ad una classe NYHA meno grave (ad esempio, in classe II erano rispettivamente il 79%, vs il 54% e il 32% negli altri gruppi), avevano una minore HR (78,8 battiti al minuto vs 79,6 e 81,9) e avevano meno frequentemente in anamnesi infarto del miocardio, ipertensione, diabete e *stroke*. In chi aveva un punteggio KCCQ più basso alla *baseline*, sono stati più frequenti la morte e l'ospedalizzazione. Il CSS si è dimostrato più predittivo del punteggio OSS.

Nella popolazione analizzata, dopo 12 mesi di trattamento con ivabradina, la frequenza cardiaca risultava diminuita di 14,8 (\pm 12,0) battiti al minuto mentre la riduzione che si osservava nel gruppo placebo risultava diminuita di 4,9 (\pm 12,0). Il miglioramento del punteggio CSS era 1,8 (IC 95% 0,30-3,24) e quello del punteggio OSS 2,4 (0,91-3,85). Dati simili erano già presenti dopo 4 mesi di trattamento. Per valutare in altro modo l'effetto del trattamento sulla qualità di vita dei pazienti, gli autori hanno classificato i pazienti in 3 gruppi: pazienti che dopo 12 mesi di trattamento avevano registrato un aumento del punteggio CSS di almeno 5 punti, pazienti che dopo 12 mesi di trattamento avevano registrato una diminuzione del punteggio CSS di almeno 5 punti, e pazienti il cui CSS non aveva subito modifiche superiori a 4 punti. Ha registrato un aumento del punteggio CSS di almeno 5 punti il 48,1% dei pazienti trattati con ivabradina contro il 43,5% dei pazienti trattati con placebo. Ha registrato una diminuzione del punteggio CSS di almeno 5 punti il 23,8% dei pazienti trattati con ivabradina contro il 27,1% dei pazienti trattati con placebo. In particolare, più era stata alta la riduzione della frequenza cardiaca più marcati sono stati i miglioramenti, particolarmente nel gruppo

della ivabradina. Nell'ultima visita, il 29,0% dei pazienti trattati con ivabradina ha migliorato la classe di attribuzione NYHA contro il 24,2% nel gruppo placebo.

Questo studio dimostra che la riduzione della severità della HF determinata dalla ivabradina (come dimostrato dalla riduzione dei ricoveri e il miglioramento della classe NYHA) ha anche un impatto favorevole sulla qualità di vita dei pazienti. In contrasto, il trattamento con beta-bloccanti, che determina una diminuzione simile della frequenza cardiaca e della mortalità, non sembra comportare un miglioramento della qualità di vita (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:152-159). Le limitazioni di questo studio sono diverse. Innanzitutto, la HQoL è un'esperienza soggettiva, differisce tra i diversi individui ed è difficile da misurare in un gruppo. Inoltre, il gruppo di pazienti considerati è relativamente giovane, ha una frequenza uguale o superiore a 70 battiti per minuto, appartiene più frequentemente della popolazione generale affetta da HF alla classe NYHA II e ha già avuto un ricovero, fattori che potrebbero rendere la popolazione studiata non rappresentativa di tutti i pazienti con HF.

In pazienti con insufficienza cardiaca sistolica, una bassa qualità di vita, misurata tramite HQoL, è associata con un'aumentata frequenza di morte cardiovascolare e ospedalizzazione a causa di un peggioramento della insufficienza. La riduzione della frequenza cardiaca dovuta alla ivabradina è associata con una migliore qualità di vita. Inoltre, l'entità della riduzione della frequenza cardiaca è correlata quantitativamente alla qualità di vita.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato da Servier. Altri autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Servier.

Parole chiave: Studio SHIFT, ivabradina, insufficienza cardiaca.

Riferimenti bibliografici

I Ekman et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J (2011) 32, 2395-2404

Dispositivi medici in evidenza

Stent vs terapia medica per la cura di stenosi arteriose intracraniche

A cura del Dott. Dario Botti

Le stenosi arteriose intracraniche sono un'importante causa di ictus e sono associate ad un alto rischio di secondo ictus: pazienti che hanno subito un attacco ischemico transitorio (TIA) o un ictus attribuito ad una stenosi severa (tra il 70 e il 99% di diametro) di un'arteria intracranica maggiore sono considerati ad alto rischio di ricorrere in un secondo evento cerebrovascolare nella zona dell'arteria stenotica (circa il 23% nel primo anno), nonostante il trattamento antiaggregante con ASA e le terapie atte al controllo dei fattori di rischio vascolare. E' quindi importante trovare delle soluzioni alternative per questa patologia.

Obiettivo del *Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial*, in cui sono stati arruolati 451 pazienti in 50 centri statunitensi, era valutare l'incidenza di un secondo ictus e la mortalità a 30 giorni dall'arruolamento, o di un nuovo ictus nella stessa area del cervello da 30 giorni post-arruolamento fino alla fine del *follow-up* (in media 11.9 mesi).

L'ipotesi iniziale era che, rispetto alla sola terapia medica aggressiva, l'aggiunta di uno *stent* intracranico avrebbe fatto diminuire il rischio di un nuovo ictus o di morte del 35% in 2 anni. Invece, contrariamente alle attese, si è visto che la percentuale di ictus o decesso a 30 giorni è stata del 14,7% (12,5% ictus non fatale, 2,2% ictus fatale) nei pazienti del gruppo *stent* contro il 5,8% (5,3% ictus non fatale, 0,4% ictus fatale) nei pazienti sottoposti alla sola terapia medica (P=0.002).

I pazienti del secondo gruppo erano trattati con ASA 325 mg/die, clopidogrel 75 mg/die, rosuvastatina e un antipertensivo, mentre quelli del primo gruppo erano stati sottoposti, in aggiunta, anche all'impianto di uno *stent*, il sistema Wingspan commercializzato da *Boston Scientific*, sistema autoespandibile in Nitinol a celle aperte, *slotted tube*, *laser cut* con tre punti di interconnessione tra due maglie successive.

Nel mese successivo all'arruolamento, si sono verificati cinque decessi legati all'ictus, tutti nel gruppo *stent*, e uno non legato all'ictus, sottoposto solo alla terapia medica.

Durante un *follow-up* di poco meno di un anno, l'incidenza di ictus o morte oppure ictus nella stessa area del cervello dopo 30 giorni dall'arruolamento è stata del 20,5% dei pazienti nel gruppo *stent* contro l'12,2% dei pazienti nel gruppo trattato solo farmacologicamente, una differenza altamente significativa a favore di quest'ultimo gruppo ($P=0.009$).

In conclusione, la terapia medica è risultata superiore all'impianto del sistema Wingspan nel trattamento della stenosi arteriosa intracranica.

Sulla base di questi risultati, il *Data and Safety Monitoring Board* ha raccomandato al *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS, parte dei *National Institutes of Health*) di fermare l'arruolamento, sospeso lo scorso aprile.

I risultati dello studio, che è stato dunque interrotto in anticipo, sono comunque considerati preliminari perché non si è ancora completato il *follow-up* di 2 anni pianificato in origine. Tutti i pazienti reclutati finora, tuttavia, continueranno a essere seguiti per i 24 mesi previsti, al fine di valutare gli effetti a lungo termine di entrambi gli interventi.

Una possibile spiegazione per la percentuale di ictus superiore gruppo *stent* è che i pazienti che hanno avuto recenti sintomi di ictus talvolta hanno placche instabili nelle arterie che lo *stent* potrebbe averne favorito il distacco. Lo *stent* impiegato nello studio è peraltro l'unico attualmente approvato dalla FDA per alcuni pazienti con ictus ad alto rischio. Nella pratica clinica, tuttavia, vengono utilizzati anche *stent* simili che non hanno il bollino dell'FDA e quindi non sono stati valutati in questo studio.

L'editoriale di accompagnamento, a firma di Broderick, ha ricordato che lo studio SAMMPRIS è il terzo *trial* che viene condotto sulla rivascolarizzazione intracranica ed ha fallito (come i precedenti) nel mostrare i benefici dell'utilizzo di *stent* rispetto alla terapia farmacologica.

Il tasso di ictus o morte a 30 giorni dallo *stent* intracranico (14,7%) è circa 2,5 volte più alto del tasso osservato nel *trial* CREST (6%), che valutava la rivascolarizzazione carotidea vs *stent* extracranico (*Meyers PM et al., Circulation, 2011: 123:2591-601*). Inoltre, è importante sottolineare come l'FDA rimborsi l'utilizzo dello *stent* Wingspan solo per l'indicazione extracranica (stenosi carotidea) e solo se in un contesto di *trial* clinico di studio.

Parole chiave: *stent* intracranici, stenosi arteriose intracraniche, *trial* SAMMPRIS.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato da alcune ditte farmaceutiche come *AstraZeneca* e *Boston Scientific Neurovascular*.

Riferimenti bibliografici

Chimowitz MI et al., Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *New Engl J Med* 2011. 365: 993-1003

Broderick JP. The Challenges of Intracranial Revascularization for Stroke Prevention *New Engl J Med* 2011. 365: 1054-5.

Intervallo interdialitico prolungato e mortalità tra pazienti in emodialisi

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il tasso di sopravvivenza dei pazienti in emodialisi negli USA, pur con i progressi dell'ultimo ventennio, rimane il più basso al mondo. Negli USA la dialisi di mantenimento viene eseguita

tre volte alla settimana, con due intervalli di 1 giorno e con un intervallo di 2 giorni tra le sessioni di dialisi. La maggior parte dei pazienti, però, non riceve la dialisi fra il venerdì e il lunedì o fra il sabato e il martedì. I pazienti con malattia renale allo stadio terminale che necessitano di dialisi, presentano limitata capacità di mantenere l'omeostasi in presenza di deviazioni metaboliche e di volume rispetto ai valori normali; inoltre, la prevalenza di malattia cardiovascolare in questi pazienti è alta. Negli ultimi anni sono stati condotti due studi clinici in Canada e negli USA (*JAMA* 2007;298:1291-9; *N Engl J Med* 2010;363:93) che hanno dimostrato che il trattamento giornaliero con la dialisi determina significativi miglioramenti in *outcome* surrogati, quali ipertrofia ventricolare sinistra e qualità della vita.

Scopo di questo studio è stato valutare se un intervallo interdialitico prolungato è associato ad un aumento significativo della mortalità tra pazienti americani in dialisi.

Questo studio osservazionale retrospettivo è stato condotto nel periodo dal 2004 al 2007, su tutti i pazienti americani, inclusi nell'*End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures (CPM) Project*, sottoposti a emodialisi 3 volte a settimana. Il progetto CPM ha la funzione di valutare durante l'anno alcuni componenti della dialisi, come ad esempio accesso vascolare, *clearance* dell'urea durante la dialisi, gestione dell'anemia e livelli di albumina serica. I criteri di inclusione in questo studio sono stati: pazienti del progetto CPM, iscritti al programma *Medicare* con età ≥ 18 anni, sottoposti ad emodialisi in una struttura ospedaliera l'ultimo giorno di dicembre nel periodo dal 2004 al 2007, di razza bianca e nera, in terapia con 3 dialisi/settimana, con misurazione dei livelli di urea sanguigna predialisi in tutti i giorni della settimana eccetto la domenica al fine di determinare il giorno dell'ultima dialisi. Dei 33927 pazienti arruolati sono stati esclusi 1862 per numero di dialisi/settimana diverso da tre, 703 per valutazione dei livelli di urea alla domenica e 283 per entrambi i suddetti motivi. Obiettivi dello studio sono stati la valutazione di tutti gli eventi nel giorno della dialisi dopo un intervallo interdialitico prolungato (2 giorni) e la presenza di eventuali differenze in: mortalità totale e causa-specifica (in particolare per arresto cardiaco, sospensione della terapia o uremia, infarto miocardico, setticemia ed ictus); tasso di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari; prima ospedalizzazione per insieme di cause, quali infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, ictus o alterazioni del battito cardiaco; comparsa dei singoli eventi cardiovascolari (infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, ictus o alterazioni del battito cardiaco).

Nella coorte di età media di $62,2 \pm 15,2$ anni, il 24,2% dei pazienti era sottoposto a trattamento emodialitico per periodi ≤ 1 anno, il 45,1%, il 36,3% ed il 13,9% dei soggetti sono risultati essere rispettivamente di sesso femminile, di razza nera e di razza ispanica. In un periodo di *follow-up* di 2.2 anni, i seguenti tassi di evento hanno dimostrato subire un aumento significativo nel giorno successivo al prolungato intervallo dialitico rispetto agli altri giorni: mortalità per tutte le cause (22.1 vs 18.0 decessi/100 persone-anno, $P < 0.001$), mortalità per cause cardiache (10.2 vs 7.5, $P < 0.001$), mortalità legata ad infezione (2.5 vs 2.1, $P = 0.007$). In particolare, per cause specifiche di mortalità è stato evidenziato un incremento significativo dei tassi di morte per arresto cardiaco (1.3 vs 1.0, $P = 0.004$) ed infarto miocardico (6.3 vs 4.4, $P < 0.001$). Riguardo all'ospedalizzazione le cause principali sono state infarto miocardico (6.3 vs 3.9, $P < 0.001$), insufficienza cardiaca congestizia (29.9 vs 16.9, $P < 0.001$), ictus (4.7 vs 3.1, $P < 0.001$), alterazioni del battito cardiaco (20.9 vs 11.0, $P < 0.001$) e qualunque altro evento cardiovascolare (44.2 vs 19.7, $P < 0.001$).

In conclusione, pur avendo questo studio una serie di limitazioni quali la sua natura retrospettiva e la dipendenza dell'uso di codici amministrativi per identificare gli eventi cardiovascolari, i risultati dimostrano che un intervallo interdialitico prolungato determina un aumento significativo dei tassi di: mortalità totale, mortalità per cause cardiovascolari ed ospedalizzazione ad indicare che tale intervallo deve essere considerato il periodo di tempo a più alto rischio di eventi avversi in pazienti in emodialisi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: dialisi, intervallo interdialitico, mortalità.

Riferimento bibliografico

Foley RN et al. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. 2011;365:1099-107.

Dispositivi medici tra regolamentazione e innovazione

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Due *Perspective* pubblicati recentemente sul *New England Journal of Medicine* riportano l'attenzione sul problema della regolamentazione dell'autorizzazione dei dispositivi medici da parte dell'FDA alla luce di quanto emerso dal report *Medical devices and the Public's Health: the FDA 510(k) Clearance Process at 35 years*, rilasciato a luglio del 2011 dall'Istituto di Medicina.

In particolare, nel primo articolo gli autori, GD Curfman e RF Redberg, riportano gli eventi che hanno guidato la scelta dell'FDA di commissionare all'Istituto di Medicina il report precedentemente citato. Infatti, nel 2005 fu immessa sul mercato americano una nuova protesi d'anca (la DePuy, Johnson & Johnson), completamente in lega metallica, che prometteva una maggiore durata e una minore dislocazione d'anca. L'approvazione fu ottenuta sulla base della "sostanziale equivalenza" ad un dispositivo già commercializzato. Pertanto non furono eseguiti studi clinici ma solo test di laboratorio, come richiesto dalla legislazione vigente. In seguito alla sua commercializzazione, però, si sono verificate erosione del metallo a livello della superficie articolare e migrazione delle particelle metalliche nei tessuti circostanti e nel sangue. Questo ha determinato il ritiro dal commercio del dispositivo nel 2010. Gli autori quindi sottolineano come non sempre innovazione si coniughi a sicurezza e beneficio per i pazienti. Questo risulta sempre più vero alla luce della sempre maggiore complessità dei nuovi dispositivi medici ed in assenza di un adeguato processo di approvazione.

A questo riguardo gli autori del secondo articolo, DR Challoner e WW Vodra, ricordando le differenze legislative per l'approvazione delle differenti classi di dispositivi (revisione estesa per quelli di classe III, limitata per quelli di classe II e nessuna per quelli di classe I) sottolineando come ad oggi in America un dispositivo di classe II (definito anche dispositivo a medio rischio) viene immesso in commercio sull'esclusiva base della "sostanziale equivalenza". Questo principio si concretizza nell'approvazione di un dispositivo perché "sostanzialmente equivalente" ad un altro dispositivo immesso precedentemente in commercio (almeno 2 anni prima), ma questo, a sua volta, è stato approvato molto probabilmente per la sua "sostanziale equivalenza" ad un dispositivo che potrebbe essere stato approvato prima del 1976, anno di approvazione del *Medical Device Amendments*, e quindi non essere mai stato valutato né in termini di efficacia, né di sicurezza.

I due *Perspective* concludono in accordo sulla necessità di una legislazione che rispecchi meglio l'attuale panorama dei dispositivi medici al fine di garantire ai pazienti efficacia e sicurezza. Come strumento fondamentale viene riconosciuto il sistema di sorveglianza *postmarketing*, che concertatamente ad un programma di miglioramento della qualità e di valutazione dell'innovazione può portare, sia nel breve che nel lungo termine, a benefici per i pazienti che si traducono in maggiore accessibilità a prodotto più sicuri.

Parole chiave: dispositivi medici, sorveglianza *postmarketing*, *perspective*.

Riferimento bibliografico:

Curfman GD & Redberg RF, Medical Devices - Balancing regulation and innovation. *New Engl J MED* 2011; 365: 975-7.

Challoner DR & Vodra WW, Medical Devices and health – Creating a new regulatory framework for moderate-risk devices. *New Engl J MED* 2011; 365: 975-7.

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 Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) 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.
