

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Glucocorticoidi più N-acetilcisteina nell'epatite alcolica severa

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/127826> 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 92 del 15.12.2011

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

- Studio randomizzato per la valutazione dell'efficacia dello switching da olanzapina, quetiapina o risperidone ad aripiprazolo per ridurre il rischio metabolico: confronto di antipsicotici in relazione a problemi metabolici associati (Studio CAMP: Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems)
- Efficacia del vaccino antiinfluenzale in trial clinici e studi osservazionali: una review sistematica e una meta-analisi
- Carcinoma lobulare invasivo: risposta alla terapia neoadiuvante con letrozolo
- Glucocorticoidi più *N*-acetilcisteina nell'epatite alcolica severa
- Efficacia e sicurezza della buprenorfina transdermica (*Buprenorphine Transdermal System*, BTDS) per il trattamento del dolore lombare cronico da moderato a grave: uno studio randomizzato in doppio cieco
- Crescita dei bambini in età prescolare ad alto rischio per asma due anni dopo la fine della terapia con fluticasone.
- Interazioni farmacologiche del warfarin: una valutazione comparativa delle liste di interazione tratte da cinque fonti di informazione.
- Profilassi con il complesso di coagulazione anti-inibitore in pazienti con emofilia e sviluppo di inibitore.
- Terapia con candesartan e rischio di insorgenza di tumori in pazienti con ipertensione sistemica: sottostudio HIJ-CREATE (*Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease*)*

Studio randomizzato per la valutazione dell'efficacia dello *switching* da olanzapina, quetiapina o risperidone ad aripiprazolo per ridurre il rischio metabolico: confronto di antipsicotici in relazione a problemi metabolici associati (Studio CAMP: *Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems*)

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

Alcuni farmaci antipsicotici (es. olanzapina, quetiapina e risperidone) sono stati associati ad un'incidenza elevata di anomalie metaboliche che predispongono i pazienti allo sviluppo di malattie cardiovascolari. Tra i metodi per la gestione di questo rischio nei pazienti trattati con antipsicotici è stato considerato lo *switching* da farmaci ad elevato rischio di sviluppare eventi avversi metabolici verso farmaci con rischio ridotto (es. aripiprazolo, ziprasidone).

Gli autori di questo studio clinico controllato multicentrico, a gruppi-paralleli, randomizzato della durata di 24 settimane, hanno valutato l'efficacia della strategia *switching* da olanzapina, quetiapina o risperidone ad aripiprazolo per contenere il contributo dei fattori di rischio metabolici nello sviluppo di malattie cardiovascolari in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo.

Tra i possibili farmaci associati a ridotto rischio di anomalie metaboliche è stato scelto il più innovativo, aripiprazolo, dal quale gli autori dichiarano di aspettarsi risultati di maggiore interesse clinico al termine dello studio. L'*outcome* di efficacia primario era rappresentato dalla differenza di colesterolo non-HDL rispetto al basale tra i due gruppi di trattamento. L'*outcome* secondario principale consisteva nella determinazione della mancata efficacia del trattamento, definita dal protocollo come ospedalizzazione per cause psichiatriche, aumento del 25% del punteggio totale della *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), o il conseguimento del giudizio "molto peggio" o "molto molto peggio" utilizzando la sottoscala *Clinical Global Impressions* (CGI). Lo studio ha arruolato soggetti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo che avevano raggiunto la stabilità clinica con olanzapina, quetiapina o risperidone e che risultavano ad elevato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, poiché presentavano un indice di massa corporea (BMI) ≥ 27 e valori di colesterolo non-HDL ≥ 130 mg/dl. I pazienti dovevano essere in trattamento con uno dei tre farmaci (olanzapina, quetiapina, risperidone) da un minimo di 3 mesi senza aggiustamento di dosaggio e non dovevano aver assunto qualsiasi altro antipsicotico nel mese precedente l'arruolamento. Lo studio è stato condotto nel periodo 2007-2010 in 27 centri di ricerca clinica affiliati al *Schizophrenia Trials Network* negli USA. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) allo *switch* ad aripiprazolo o alla prosecuzione della terapia antipsicotica in corso. L'assegnazione dei trattamenti è stata stratificata in base ai farmaci antipsicotici assunti al momento dell'entrata in studio (olanzapina, quetiapina o risperidone). Gli individui assegnati alla prosecuzione dell'antipsicotico in corso rimanevano con il dosaggio precedente lo studio ed un aggiustamento avveniva solo se clinicamente necessario. Le dosi consentite erano: olanzapina 5-20 mg/die; quetiapina 200-1200 mg/die e risperidone 1-16 mg/die. I pazienti assegnati allo *switch* con aripiprazolo iniziavano con la dose di 5 mg/die e continuavano la terapia antipsicotica precedente per 1 settimana. Dopo 1 settimana, la dose di aripiprazolo veniva aumentata a 10 mg/die e la dose dei farmaci precedenti ridotta del 25-50%. Dopo 2 settimane, la dose di aripiprazolo poteva essere aumentata a 15 mg/die mentre la dose del farmaco precedente veniva ridotta del 50-75% della dose di partenza. Dopo 3 settimane il *range* di dose di aripiprazolo era 5-20 mg e il farmaco precedente veniva sospeso. Dopo 4 settimane il *range* della dose per aripiprazolo era 5-30 mg/die. I pazienti dovevano recarsi al centro per le visite settimanali durante il primo mese del periodo di trattamento e successivamente ogni 4 settimane; i parametri biochimici di laboratorio sono stati misurati ogni 4 settimane. Le valutazioni dei sintomi PANSS, dello stato clinico globale CGI e degli eventi avversi extrapiramidali (*Abnormal Involuntary Movement Scale*, *Barnes Akathisia Scale* e *Simpson-Angus Extrapyramidal Symptoms Scale*) sono state condotte in cieco. L'introduzione di terapie con litio, valproato, farmaci ipolipemizzanti (es. statine), o farmaci per la riduzione del peso non era consentita durante lo studio, per la possibile influenza sull'esito primario dello studio. I soggetti che assumevano dosi stabili di litio, valproato o farmaci ipolipemizzanti al momento dell'entrata in studio potevano continuare questi trattamenti, ma non erano consentiti aggiustamenti di dose durante il periodo di trattamento. L'analisi di efficacia primaria

è stata condotta sulla popolazione *efficacy-valuable* (tutti i pazienti randomizzati ad un gruppo di studio che avevano ricevuto almeno una dose del trattamento e avevano completato almeno una valutazione di efficacia rispetto al basale), mentre le analisi di mancata efficacia e sospensione del trattamento sulla popolazione *intention-to-treat*. L'analisi prespecificata di efficacia primaria ha incluso 89 *switcher* e 98 pazienti con la terapia non modificata che avevano avuto almeno una rilevazione del valore di colesterolo non-HDL post-basale. Per quanto riguarda gli esiti metabolici, la media dei minimi quadrati di colesterolo non-HDL si è ridotta maggiormente per il gruppo *switch* rispetto al gruppo con terapia non modificata (-20,2 mg/dl e -10,8 mg/dl, rispettivamente) con una differenza di -9,4 mg/dl ($p=0,01$). Il gruppo *switcher* ha dato risultati migliori in termini di riduzione di peso rispetto al gruppo con terapia non modificata (-3,6 kg vs -0,7 kg; differenza -2,9 kg; IC 95% da -1,6 a -4,2; $p<0,001$) ma anche una maggiore riduzione del BMI (-1,07 unità; $p<0,001$). I valori dei trigliceridi sono diminuiti nel gruppo *switch* e aumentati nel gruppo con terapia non modificata (-25,7 mg/dl vs +7,0 mg/dl; differenza -32,7 mg/dl; IC 95% da -12,1 a -53,4; $p=0,002$). Ventidue *switcher* (20,6%) e 18 continuatori (17,0%) hanno mostrato mancata efficacia (HR per lo *switching* 0,747; IC 95% 0,395-1,413; $p=0,37$). Quarantasette *switcher* (43,9%) e 26 con terapia non modificata (24,5%) hanno sospeso il farmaco antipsicotico assegnato prima delle 24 settimane (HR: 0,456; IC 95% 0,285-0,728; $p=0,0010$). Eventi avversi gravi sono stati osservati in 18 pazienti *switcher* (16,8%) e 10 con terapia non modificati (9,4%).

I criteri di arruolamento sono stati disegnati per valutare un ampio spettro di individui che potevano richiedere lo *switching* per problemi metabolici. In questo studio, lo *switching* da olanzapina, quetiapina o risperidone ad aripiprazolo è risultato efficace in molti pazienti nel migliorare i risultati del loro profilo lipidico e nel ridurre il peso corporeo. La perdita di peso osservata nei pazienti si è protratta dopo la fine dello studio, e ciò fa pensare che i risultati di questo studio possano sottostimare i benefici a lungo termine dello *switching* sull'*outcome* secondario. Lo *switching* ad aripiprazolo inizialmente a basse dosi fino a dosi maggiori e la sospensione graduale dell'antipsicotico precedente in un mese non è stato associato ad un aumento significativo di mancata efficacia. Comunque, una percentuale elevata di partecipanti assegnati allo *switching* con aripiprazolo ha sospeso il trattamento dopo le 24 settimane di studio. In alcuni casi la sospensione è stata attribuita a mancata efficacia in situazioni diverse da quelle richieste dai criteri di inefficacia definiti nel protocollo. Un limite di questo studio è costituito dal disegno in aperto, in particolare per esiti non misurati in laboratorio e soggetti comunque a giudizio clinico.

Lo *switching* da un farmaco antipsicotico associato ad alto rischio di sviluppare problemi metabolici ad uno a basso rischio, costituisce una scelta terapeutica ragionevole, quando sono possibili una titolazione e un monitoraggio adeguato, tali da limitare il più possibile il fallimento della terapia. Qualora lo *switching* non produca un beneficio adeguato, sono disponibili altri approcci terapeutici per ridurre alcuni dei fattori di rischio associati a patologie cardiovascolari.

Parole chiave: antipsicotici atipici, rischio metabolico, studio clinico randomizzato multicentrico.

Conflitto di interessi: Lo studio è finanziato in parte da Bristol-Myers Squibb, azienda produttrice di aripiprazolo. Tutti gli autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze da diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Stroup Scott T et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). Am J Psychiatry. 2011 Sep;168(9):947-56.

Efficacia del vaccino antiinfluenzale in trial clinici e studi osservazionali: una review sistematica e una meta-analisi

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'organizzazione americana che si occupa delle vaccinazioni (*Advisory Committee for Immunization Practices*, ACIP) raccomanda la vaccinazione di tutti gli individui a partire dai 6

mesi di età con un vaccino inattivato trivalente (TIV), degli individui sani non in gravidanza, di età compresa tra i 2 e i 49 anni con vaccino vivo attenuato (LAIV). Negli Stati Uniti il 90% delle vaccinazioni è effettuato con TIV e il 9% con LAIV (commercializzato a partire dal 2003). Numerosi studi hanno valutato l'efficacia della vaccinazione anti-influenzale, parecchi dei quali con metodi discutibili, con particolare riferimento ai test sierologici. Altri studi hanno valutato l'efficacia della vaccinazione misurando la percentuale di soggetti infetti dopo infezione sperimentale, con l'evidente limite di studiare solo l'infezione del ceppo virale per cui il soggetto era stato vaccinato e la possibile artificiosità del metodo infettante. In questo studio, sono state considerate solo le pubblicazioni che hanno utilizzato la *reverse-trascrittasi polymerase chain reaction* (RT-PCR) o la cultura virale per stabilire se i pazienti erano affetti da influenza.

Scopo di questo studio è stato quello di eseguire una rassegna sistematica e una meta-analisi dei *trial* clinici randomizzati e controllati con placebo che hanno valutato la riduzione relativa del rischio di contrarre l'influenza (tutti i ceppi circolanti e relativamente ad una sola stagione) in soggetti vaccinati (definita "efficacy") e studi osservazionali effettuati rispettando i criteri d'inclusione (definita "effectiveness").

Su PubMed esistono 73 studi effettuati tra il 1967 e il 2011 che valutano l'"efficacy". Di questi, solo il 23% (17 studi, 7 solo con vaccinazione TIV, 7 con vaccinazione LAIV, 3 con entrambe) valutano l'"efficacy" come richiesto dagli autori e studiano 24 stagioni influenzali in 53983 soggetti di 23 diversi Paesi. In 17 delle 24 stagioni considerate, gli studi indicano una "efficacy" complessiva, ma i dati sono incompleti relativamente alle diverse fasce d'età. Dieci studi hanno valutato l'"efficacy" della vaccinazione TIV in 12 stagioni. In 8 delle 12 stagioni gli studi hanno riportato indicato una l'"efficacy" complessiva. Nessuno di questi *trial* ha valutato esclusivamente soggetti al di sopra dei 65 anni o nell'età compresa tra i 2 e i 17 anni. In 9 studi, sono stati considerati individui sani e in 8 sono stati effettuati su adulti (18-64 anni). L'"efficacy" è risultata del 59% (IC 95% 51-67; *Mantel-Haenszel random-effects model***) e del 62% (IC 95% 16-76). In uno studio che ha valutato il vaccino in 2 stagioni su pazienti pediatrici (6-24 mesi), il vaccino ha avuto un'"efficacy" del 66% nel primo anno e nessuna (-7%) nel secondo anno. La vaccinazione dei bambini (6 mesi-15 anni) ha avuto effetti diretti e indiretti in una comunità Hutterita* di età compresa tra i 6 mesi e i 65 anni: efficacia del 59% (IC 95% 4-82). Dieci studi hanno valutato l'"efficacy" della vaccinazione LAIV in 12 stagioni. In 9 stagioni è stata riscontrata una efficacia significativa. In questi studi sono stati valutati solo individui sani. L'unico studio effettuato su adulti con più di 60 anni ha riportato un'"efficacy" del 42% (IC 95% 21-57), ma l'efficacia è risultata inferiore nei sessantenni (31%) e superiore negli anziani con più di 70 anni (57%). I 3 *trial* su soggetti di età compresa tra 18 e 49 anni non hanno dimostrato una protezione significativa. I 6 *trial* su soggetti di età compresa tra 6 mesi e 7 anni hanno mostrato una protezione significativa in tutte le 8 stagioni valutate. L'"efficacy" è risultata del 83% (IC 95% 69-91) e del 78% (IC 95% CI 57-93; mediana).

Su PubMed esistono 103 studi effettuati tra il 1967 e il 2011 che valutano la "effectiveness" del vaccino anti-influenzale. Di questi, solo il 14% (14 studi, 9 relativi all'efficacia del vaccino per l'influenza stagionale e 5 relativi all'efficacia del vaccino monovalente pH1N1) hanno valutato la "effectiveness" come richiesto dai criteri di inclusione. I 9 studi relativi all'efficacia del vaccino per l'influenza stagionale includevano 17 stagioni. La percentuale dei soggetti che avevano ricevuto TIV o LAIV non era specificata, ma sulla base dell'età dei soggetti considerati e di altre considerazioni, l'efficacia si riferiva principalmente al TIV. In 6 delle 17 stagioni considerate il vaccino si è dimostrato efficace (cioè il limite inferiore del IC 95% si è dimostrato al di sopra dello 0). Nei bimbi tra i 6 mesi e i 59 mesi, l'efficacia del vaccino è stata significativa in 3 su 8 stagioni considerate. Tre studi sono stati effettuati su gruppi di pazienti per i quali veniva raccomandata la vaccinazione anti-influenzale. Solo in una delle 3 stagioni considerate il vaccino è risultato efficace. In 1 dei 2 studi che hanno preso in considerazione pazienti >65 anni, il vaccino è risultato efficace. In 1 studio che ha preso in considerazione i pazienti >50 anni, il vaccino è risultato efficace nella prevenzione dell'ospedalizzazione dovuta a dell'influenza (56-73% in ciascuna delle 3 stagioni ma l'IC era inferiore a 0 in ciascuna delle 3 stagioni). Cinque studi erano relativi all'efficacia del vaccino monovalente anti-pH1N1. L'efficacia mediana della prevenzione è risultata del 69% (60-93%) e pochi casi di influenza si sono registrati nei pazienti >65 anni. Il quinto studio riportava un'efficacia del 90% (IC 95%

48-100%) per la prevenzione dell'ospedalizzazione a causa dell'influenza. L'età media dei 145 pazienti ricoverati era di 37,9 anni (DS 22,0; range 9-91 anni).

Mentre molte meta-analisi che utilizzano criteri meno stringenti hanno dimostrato l'efficacia della vaccinazione anti-influenzale, lo studio qui riportato, che utilizza criteri più stringenti, mette in dubbio l'efficacia della vaccinazione anti-influenzale in alcune fasce d'età. Gli studi considerati in questa meta-analisi suggeriscono che la vaccinazione anti-influenzale dia una protezione moderata nei confronti dell'infezione e della malattia e il LAIV abbia un effetto più significativo del TIV nei bambini <7 anni. Inoltre, si è osservata un'ampia variabilità nella entità della protezione dipendente dalla stagione e dall'età, con l'unica eccezione del vaccino LAIV nei bambini. I vaccini anti-influenzali hanno un'efficacia del 70-90% se i vaccini sono stati preparati da virus simili a quelli circolanti. Gli studi di Jefferson et al (*Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2:CD004876 e *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7:CD001269) hanno usato standard differenti per valutare l'efficacia del vaccino anti-influenzale. In particolare, hanno incluso nella meta-analisi studi che hanno utilizzato come *endpoint* il titolo sierologico. Inoltre, stranamente, alcuni studi considerati dallo studio qui riassunto non sono inclusi nelle analisi di Jefferson et al., nonostante i criteri utilizzati siano stati gli stessi. Lo studio qui riassunto non ha preso in considerazione la mortalità nei pazienti >65 anni correlata all'influenza. Numerosi studi hanno dimostrato che il vaccino riduce significativamente la mortalità dei pazienti >65 anni (27-75%). D'altra parte uno studio del 2005 (Nome et al., *Arch Intern Med* 165: 265-72) ha dimostrato che l'aumento della percentuale degli anziani vaccinati non ha comportato una diminuzione della mortalità e altri 5 studi hanno dimostrato che i primi studi aveva sovrastimato la mortalità correlata all'influenza, in seguito al *bias* determinato dal fatto che solo gli anziani più sani si sottoponevano al vaccino. In questa meta-analisi non vi sono evidenze che il vaccino TIV sia efficace negli anziani e solo 1 studio ha dimostrato l'efficacia del vaccino LAIV (la cui somministrazione è, peraltro, non prevista nei pazienti >50 anni negli USA). L'effetto della vaccinazione con il vaccino anti-pH1N1 dovrebbe essere superiore dal momento che il ceppo del vaccino è molto simile al ceppo del virus circolante. La mediana dell'efficacia di questo vaccino è stata del 69%, insufficiente per il controllo di una pandemia.

I vaccini anti-influenzali possono fornire una protezione moderata contro l'influenza, ma questa protezione è notevolmente ridotta o assente in certe stagioni. Inoltre, mancano evidenze di efficacia nei pazienti >65 anni. I vaccini LAIV hanno mostrato una buona efficacia nei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 7 anni. È necessario lo sviluppo di nuovi vaccini con aumentata efficacia per ridurre ulteriormente la morbilità e la mortalità dell'influenza.

Parole chiave: Revisione sistematica e meta-analisi, vaccino anti-influenzale, efficacia.

Riferimenti bibliografici

MT Osterholm et al, Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Inf Dis*, published Online October 26, 2011. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70295-X.

* Le comunità Hutterite si sono create a nel XVI secolo, dopo la Riforma, hanno attraversato drammatiche vicende per rispettare la loro scelta di comunitarismo e di nonviolenza. Sussistono tuttora negli USA e in Canada, ove contano qualche decina di migliaia di membri.

** Il Mantel-Haenszel random-effects model è un modello statistico che viene molto usato nelle meta-analisi perché permette l'analisi complessiva dei risultati ottenuti in diversi studi clinici

Carcinoma lobulare invasivo: risposta alla terapia neoadiuvante con letrozolo

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il carcinoma lobulare invasivo costituisce il 5-15% delle neoplasie della mammella. A causa del *pattern* di crescita infiltrante, in cui una singola strato di piccole cellule neoplastiche invade lo stroma circondando sano, spesso questo tipo di neoplasia è di grandi dimensioni e la sua estensione può essere sottostimata sia all'esame clinico che alla mammografia. Rispetto al più comune carcinoma duttale invasivo, il carcinoma lobulare è più frequentemente positivo ai recettori per gli estrogeni e/o il progesterone. In confronto ad altri istotipi, è meno probabile

che risponda in modo completo alla chemioterapia neoadiuvante, ma risponde bene alla terapia endocrina. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che letrozolo, il più potente inibitore dell'aromatasi, ha un'efficacia superiore a tamoxifene come neoadiuvante in questo tipo di neoplasie.

L'obiettivo dello studio era quello di valutare l'efficacia della terapia neoadiuvante con letrozolo in donne in postmenopausa affette da carcinoma lobulare invasivo ricco di recettori per gli estrogeni.

Alle pazienti in postmenopausa con carcinoma lobulare invasivo afferenti all'*Edinburgh Breast Unit del Western General Hospital di Edimburgo*, può venire proposta la terapia neoadiuvante con letrozolo se la neoplasia è ricca di recettori per estrogeni (Allred score $\geq 5^*$), troppo grande per una chirurgia conservativa o localmente avanzata (T4 o N2), o se non sono idonee ad essere sottoposte a terapia chirurgica primaria. Da gennaio 2003 è stato creato un *database* di queste pazienti. Dopo un consulto multidisciplinare, per questo studio, è stato proposto il trattamento neo-adiuvante con letrozolo a 61 pazienti delle 428 trattate all'*Edinburgh Breast Unit*: due pazienti avevano un carcinoma lobulare invasivo bilaterale (i due tumori sono stati considerati separatamente nella valutazione della risposta). Alla diagnosi, tutte le donne erano state sottoposte a ecografia mammaria e ascellare, con ago-aspirato o biopsia di ogni nodulo sospetto. L'istotipo della neoplasia era stato definito in accordo con la classificazione WHO. Tutte le pazienti erano state sottoposte a una stadiazione completa che includeva: TC dello scheletro, ecografia epatica con o senza TC, radiografia del torace, emocromo con formula e test di funzionalità epatica. Nessuna aveva metastasi alla diagnosi. Le pazienti avevano assunto 2,5 mg/die di letrozolo e i controlli venivano effettuati alle settimane 2, 6 e a tre mesi. Il volume della neoplasia è stato stimato alla diagnosi e dopo tre mesi di trattamento, sia clinicamente mediante un calibro, che strumentalmente con l'ecografia e la mammografia. Le neoplasie più grandi, quelle con segni di infiammazione e quelle ulcerate sono state fotografate, perché la valutazione clinica della risposta in questi casi non è semplice.

L'*endpoint* primario è stato la valutazione della risposta alla terapia con letrozolo mediante il calcolo della variazione percentuale del volume della neoplasia misurato con i tre metodi, o il confronto delle fotografie.

Al terzo mese le donne sono state valutate per considerare l'indicazione all'intervento chirurgico; pazienti responsive ma con neoplasie troppo grandi per essere sottoposte a chirurgia conservativa hanno continuato ad assumere letrozolo e sono state rivalutate a 6, 9, 12 e 24 mesi. Alle donne in cui il tumore stava aumentando di volume nonostante letrozolo, è stata proposta un'altra terapia sistemica o la chirurgia. La maggior parte delle pazienti dopo la chirurgia è stata sottoposta a radioterapia.

L'età media delle pazienti era 76,2 anni (*range* 55-91). Cinque neoplasie erano di grado 1, 46 di grado 2, 12 di grado 3, tutte erano negative per l'E-caderina e solo 8 erano HER2 positive. Nove neoplasie erano T2, con dimensioni comprese fra 2 e 4 cm, 34 erano T2 o T3, con dimensioni >4 cm e 20 erano T4, incluse quattro neoplasie con segni di infiammazione. La riduzione percentuale media del volume delle neoplasie dopo tre mesi di trattamento con letrozolo è stata di $66,12 \pm 4,48\%$ alla misura clinica ($n=60$), di $60,51 \pm 5,26\%$ tramite valutazione ecografica ($n=51$) e $53,91 \pm 4,16\%$ alla mammografia ($n=48$). La riduzione mediana era rispettivamente 76%, 73% e 69,5%. Ventiquattro pazienti sono state ritenute idonee a chirurgia dopo tre mesi, le altre hanno continuato ad assumere letrozolo per una durata mediana di nove mesi, tranne due pazienti con evidenza clinica e strumentale di progressione di malattia. A dicembre 2009 è stata fatta una valutazione dei risultati: complessivamente 40 pazienti con 41 neoplasie erano state sottoposte a chirurgia. Trentuno neoplasie sono state trattate inizialmente con chirurgia conservativa: in 20 casi è bastato un intervento, in 5 si è resa necessaria una seconda escissione, in 6 una successiva mastectomia. In totale, 16 pazienti sono andate incontro a mastectomia, fra cui 8 che erano inoperabili prima del trattamento con letrozolo e le 2 pazienti che a tre mesi erano in progressione. A un *follow-up* mediano di 3,6 anni, nessuna di queste pazienti ha mostrato recidive locali né ha sviluppato metastasi. Delle 41 neoplasie trattate chirurgicamente, 17 (41%) avevano i linfonodi ascellari positivi alla diagnosi; nessun linfonodo era diventato negativo al momento dell'intervento. Non è stata osservata risposta istologica completa al letrozolo, sebbene 5 neoplasie avessero una cicatrizzazione estesa con isole di cellule cancerose alla periferia e una

cellularità molto bassa (<1%). Nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa, la dimensione media del tumore era $29 \pm 1,76$ mm (mediana 30 mm), in quelle andate incontro a mastectomia era $59 \pm 4,74$ mm (mediana 52 mm). Ventuno pazienti con 22 neoplasie hanno continuato ad assumere solo letrozolo per oltre un anno, 19 di queste per una mediana di 2,8 anni. Tre pazienti sono decedute per altre cause; una è stata sottoposta a chirurgia a 20 mesi e due sono passate a tamoxifene a 12 e 17 mesi, rispettivamente.

Nella discussione, gli autori sottolineano che non hanno cercato di correlare la risposta ai livelli di recettori per estrogeni a causa della scarsa numerosità di ogni gruppo. Le tre modalità di misurazione – clinica, ecografica e mammografica – hanno permesso una valutazione ragionevolmente accurata. Lo studio ha dimostrato che in più del 50% delle donne affette da questo tumore inizialmente candidate a mastectomia, diviene possibile una chirurgia conservativa dopo trattamento con letrozolo. Il fatto di aver prolungato la terapia oltre i tradizionali 3-4 mesi fino ad una mediana di 9 mesi, ha aumentato il numero di donne idonee per la chirurgia conservativa, che ha avuto successo nell'81% dei casi (25/31), percentuale considerata accettabile per questo istotipo di tumore. Lo studio ha mostrato una bassa percentuale di progressione della neoplasia nelle donne in terapia con letrozolo e il farmaco potenzialmente può essere utilizzato da solo nelle pazienti che non possono o non vogliono affrontare la chirurgia.

Donne in postmenopausa affette da carcinoma lobulare invasivo che presentano un'elevata densità di recettori per estrogeni hanno un'alta percentuale di risposta a letrozolo.

Parole chiave: Letrozolo; carcinoma lobulare invasivo; terapia neoadiuvante.

Riferimento Bibliografico

Dixon J M, Renshaw L, Dixon J, Thomas J. Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Aug; 130:871-877.

* L' "Allred score" è un indice della positività ai recettori per gli estrogeni che viene calcolato in base alla percentuale delle cellule positive e all'intensità del segnale. La positività è classificata da 0 a 5 e l'intensità del segnale da 1 a 3.

Glucocorticoidi più N-acetilcisteina nell'epatite alcolica severa

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La mortalità associata all'epatite alcolica acuta severa rimane alta, nonostante il trattamento raccomandato con glucocorticoidi. Il complesso processo patologico di questa malattia implica la produzione di specie reattive dell'ossigeno – in particolare dell'anione superossido nei mitocondri degli epatociti – tra i fattori potenzialmente responsabili della morte cellulare. La generazione di specie reattive dell'ossigeno, inoltre, si accompagna a una severa deplezione delle scorte di glutazione mitocondriale, il principale antiossidante delle cellule, che si traduce in una maggiore vulnerabilità cellulare alle sostanze citotossiche generate durante il processo patologico (ad es., il *Tumor Necrosis Factor*; TNF- α). Grazie alla presenza di un gruppo tiolico, la N-acetilcisteina (NAC) può diminuire i livelli dei radicali liberi e, una volta somministrata, potrebbe ricostituire le riserve di glutazione dell'epatocita.

Lo studio, multicentrico randomizzato e controllato, ha valutato l'efficacia dell'associazione glucocorticoidi+NAC rispetto ai soli glucocorticoidi, in pazienti con epatite alcolica acuta severa.

Dal 2004 al 2009, 430 pazienti ricoverati per epatite alcolica acuta severa in 11 ospedali universitari francesi sono stati valutati per la eleggibilità. I criteri d'inclusione sono stati: età ≥ 18 anni; nei 3 mesi precedenti assunzione media di >50 g/die di alcool; *Maddrey's discrimination function*¹ ≥ 32 ; esame istologico coerente con l'epatite alcolica. I criteri di esclusione sono stati: sindrome epatorenale; carcinoma epatocellulare; nei 4 giorni precedenti

infezione batterica o emorragia gastrointestinale non controllate; infezione da HCV, HBV, HIV; epatite autoimmune; emocromatosi; malattia di Wilson; deficit della α_1 -antitripsina; cancro; allergia alla NAC; seria malattia cardiaca, respiratoria o neurologica. La valutazione iniziale ha compreso biopsia epatica; ecografia del fegato; endoscopia esofagea; visita clinica con registrazione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della temperatura corporea; valutazione per l'encefalopatia epatica, per l'ascite, per le emorragie gastrointestinali e per l'ittero. L'assunzione di alcool è stata valutata con il *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT)² e con il *CAGE questionnaire*³. Gli esami di laboratorio hanno compreso: la misura del tempo di protrombina, dei livelli della bilirubina, dell'aspartato aminotransferasi, della γ -gluttamyltransferasi, della fosfatasi alcalina, dell'albumina, della creatinina, del sodio, del potassio, del fosforo, dell'emoglobina, del ferro, della transferrina, della α_1 -antitripsina e della ceruloplastina; la conta piastrinica, dei leucociti, dei polimorfonucleati-neutrofili; la misura degli anticorpi anti-nucleari, anti-muscolo liscio, anti-mitochondriali e anti-microsomi epatici-renali. I pazienti sono stati valutati per le infezioni da HBV, HCV e HIV. Lo *screening* per le infezioni batteriche ha compreso l'esecuzione di colture urinarie, dell'ascite ed ematiche, nonché la radiografia del torace. Sono stati calcolati il punteggio Child-Pugh⁴ e la *Maddrey's discrimination function*. Durante il primo mese i pazienti sono stati valutati settimanalmente, in seguito mensilmente, fino al mese 6 o al decesso. Ogni visita ha compreso l'esame clinico, lo *screening* delle complicanze (emorragie gastrointestinali, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea e altre infezioni), la valutazione della *compliance* al trattamento, dell'astinenza dal consumo di alcool, i test di laboratorio, la determinazione del punteggio Child-Pugh⁴ e della *Maddrey's discrimination function*. I pazienti in entrambi i gruppi hanno ricevuto prednisolone (40 mg/die, per os, per 28 giorni). Quelli nel gruppo prednisolone+NAC hanno ricevuto la NAC tramite infusioni endovenose: giorno 1, 150 mg/kg in 250 ml di soluzione di glucosio 5% in 30 min, 50 mg/kg in 500 ml di soluzione di glucosio 5% in 4 h e 100 mg/kg in 1000 ml di soluzione di glucosio 5% in 16 h; giorni 2-5, 100 mg/kg/die in 1000 ml soluzione di glucosio 5%. Nei giorni 1-5, i pazienti nel gruppo solo prednisolone hanno ricevuto infusioni di 1000 ml di soluzione di glucosio 5%. È stato consentito l'uso di diuretici, di albumina e la restrizione del sodio per il trattamento dell'ascite e l'uso di β -bloccanti per l'ipertensione portale. L'uso del paracetamolo, della pentossifillina o dei trattamenti anti-TNF- α è stato proibito. L'*outcome* primario è stata la sopravvivenza a 6 mesi; quelli secondari la sopravvivenza a 1 e a 3 mesi, il cambiamento dei livelli della bilirubina dopo 7 e 14 giorni di trattamento, il manifestarsi di complicazioni epatiche, gli eventi avversi correlati all'uso della NAC.

Dei 180 pazienti che sono stati randomizzati, 174 sono stati considerati nell'analisi: gruppo solo prednisolone, n=89; gruppo prednisolone + NAC, n=85. Le caratteristiche basali non sono state significativamente differenti tra i gruppi: età media 52 anni, maschi 56-65%, consumo medio di alcool 107 g/die, punteggio AUDIT medio 22,5, punteggio CAGE medio 3,2, *Maddrey's discrimination function* media 56. A 6 mesi sono stati registrati 57 decessi. Le mortalità nei gruppi solo prednisolone e prednisolone+NAC sono state, rispettivamente 38% e 27% (HR 0,62; IC 95% 0,37-1,06; P=0,07); i tempi medi alla morte 40 \pm 35 giorni e 54 \pm 35. Le mortalità a 1 mese sono state 24% e 8% (HR 0,58; IC 95% 0,14-0,76; P=0,006), quelle a 3 mesi 34% e 22% (HR 0,33; IC 95% 0,33-1,04; P=0,06). Le più comuni cause di morte sono state la sindrome epatorenale (22% vs 9%; P=0,02) e le infezioni (9% vs 8%; P=0,85). A 6 mesi le percentuali di sindrome epatorenale sono state rispettivamente 25% e 12% (OR per l'associazione NAC+prednisolone 0,41; IC 95% 0,17-0,98; P=0,02); quelle delle infezioni 42% e 19% (OR 0,33; IC 95% 0,15-0,68; P=0,001); quelle delle emorragie da varici esofagee 9% e 12%. Nell'analisi multivariata, i fattori associati alla sopravvivenza a 6 mesi sono stati la più giovane età (P<0,001), un tempo di protrombina più basso (P<0,001), un più basso livello della bilirubina al basale (P<0,001) e una diminuzione del livello della bilirubina al giorno 14 (P<0,001).

L'aggiunta della NAC alla terapia con solo prednisolone in pazienti con epatite alcolica acuta severa ha aumentato la sopravvivenza a 1 mese, ma non quella a 6 mesi.

Nonostante il razionale, studi precedenti non hanno dimostrato i benefici dell'uso degli antiossidanti per il trattamento di pazienti con epatite alcolica severa. Il presente studio dimostra che, rispetto al solo prednisolone, l'associazione prednisolone+NAC ha migliorato la

sopravvivenza significativamente a 1 mese ma, in misura non significativa a 3 e a 6 mesi. Le differenze potrebbero essere spiegate dall'insufficiente potenza statistica. Inoltre, è possibile che il trattamento di 5 giorni con la NAC non sia stato sufficiente: la dose e la durata sono state quelle adottate per il trattamento dell'intossicazione da farmaci e della sindrome epatorenale. Pertanto, si potrebbe considerare la possibilità di un trattamento infusionale più lungo associato al prednisolone, con la successiva somministrazione di NAC fino a un mese per via orale. I benefici sulla sopravvivenza a breve termine potrebbero essere connessi alla diminuzione del rischio di sindrome epatorenale osservata nel gruppo prednisolone+NAC. La NAC potrebbe esercitare effetti benefici sulla perfusione epatica, migliorando la funzione del fegato, aumentando l'indice cardiaco e diminuendo i livelli intraepatici di lattato, osservati nei pazienti con shock settico.

Parole chiave: N-acetilcisteina, epatite alcolica acuta severa, RCT.

Riferimento bibliografico

Nguyen-Khac et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 1781-1789.

¹Questo parametro viene calcolato come $[4,6 \times (\text{tempo di protrombina del paziente} - \text{tempo di protrombina di controllo}) + \text{livello sierico della bilirubina}]$ con i tempi di protrombina in secondi e i livelli sierici di bilirubina in mg/dl. Un valore del parametro ≥ 32 identifica chiaramente i pazienti con alto rischio di morte precoce.

²Questo test si compone di 10 domande standard sul consumo di bevande alcoliche nell'ultimo anno. Il punteggio è compreso tra 0 e 40; se >8 indica un consumo di alcool pericoloso e lesivo.

³Il punteggio è compreso tra 0 e 4; se da 2 a 4 suggerisce l'abuso di alcool.

⁴Questo indice quantifica la severità della cirrosi assegnando un punteggio da 1 a 3 a ciascuna di 5 variabili: tempo di protrombina, livello dell'albumina, livello della bilirubina, ascite, encefalopatia epatica; 3 punti indicano un'alterazione più severa. Un punteggio da 5 a 6 indica una malattia di classe A (la meno severa), da 7 a 9 di classe B (moderatamente severa) e da 10 a 15 di classe C (la più severa).

Efficacia e sicurezza della buprenorfina transdermica (Buprenorphine Transdermal System, BTDS) per il trattamento del dolore lombare cronico da moderato a grave: uno studio randomizzato in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Tra le patologie muscolo-scheletriche il dolore lombare è molto comune e rappresenta la principale causa di disabilità. Circa l'85% della popolazione presenta almeno un episodio di lombalgia durante la propria vita. Molte organizzazioni nazionali ed internazionali raccomandano l'uso di oppioidi in pazienti con dolore lombare cronico dopo il fallimento con altre terapie. Sebbene la buprenorfina sia disponibile da 30 anni come analgesico per il trattamento del dolore acuto, non è mai stata utilizzata per il trattamento del dolore cronico. La formulazione transdermica di buprenorfina (Butrans™)* è stata recentemente approvata negli Stati Uniti in pazienti che richiedono una terapia con oppioidi ventiquattro ore al giorno per un periodo di tempo prolungato.

Questo studio di superiorità ha lo scopo di confrontare l'efficacia e la sicurezza della buprenorfina transdermica al dosaggio di 20 µg/h ogni 7 giorni (BTDS 20) rispetto al dosaggio di 5 µg/h (BTDS 5) in pazienti affetti da dolore lombare da moderato a grave e che richiedono una terapia con oppioidi ventiquattro ore al giorno per un periodo di tempo prolungato.

Lo studio clinico di fase III, randomizzato e in doppio cieco, che ha coinvolto 75 centri degli Stati Uniti, è stato condotto al fine di confrontare la BTDS 20 o un controllo attivo (ossicodone a rilascio immediato 40 mg/die) con la BTDS 5, su pazienti di età maggiore di 18 anni e con diagnosi di dolore cronico (per più di 3 mesi) non oncologico, a livello lombare, di intensità moderata/severa, confermato da radiografia (patologie del disco intervertebrale, compressione della radice dei nervi, spondilolistesi, osteoartrite o altre condizioni simili non maligne). Come controllo è stata usata la BTDS 5, invece del placebo, per minimizzare o eliminare possibili

effetti da sospensione da oppioidi che potevano insorgere dopo randomizzazione nella fase in doppio cieco. Lo studio è stato diviso in 2 fasi: una fase di pre-randomizzazione della durata di 35 giorni (a sua volta caratterizzata da una fase di selezione di 14 giorni e una fase di prova in aperto di 21 giorni) e una fase in doppio cieco della durata di 84 giorni. Il disegno dello studio è basato sull'*enrichment method* (vedi oltre). I pazienti selezionati dovevano aver assunto, almeno 30 giorni prima della visita di *screening*, per 4 giorni a settimana, 30-80 mg/die di morfina solfato o un oppioide equivalente. Dopo l'arruolamento non era più permesso ai pazienti di assumere corticosteroidi o oppioidi per qualsiasi altra causa. Solo l'assunzione di ibuprofene era concessa al bisogno come analgesico supplementare (o in caso di intolleranza all'ibuprofene, di paracetamolo) durante la fase di prova o in doppio cieco. Durante la prima visita nella fase di selezione, ai pazienti è stato consegnato un diario giornaliero in cui riportare l'intensità del dolore, la dose di farmaci supplementari assunti e il numero di risvegli notturni per insorgenza del dolore. Alla seconda visita, si procedeva a diminuire la dose di oppioidi usati dal paziente e a ridurre del 50% o portando alla minima dose terapeutica i farmaci non oppioidi. Questa fase aveva lo scopo di valutare se il paziente poteva compilare il diario giornaliero in maniera appropriata e leggibile e se la terapia con oppioidi era necessaria per il controllo del dolore. Se il paziente non manifestava alcun sintomo da sospensione da oppioide e aveva uno *score* per il "dolore medio nelle ultime 24 ore" ≥ 5 (dove 0=nessun dolore e 10=dolore con paziente allettato) entrava nella fase di prova e cominciava ad assumere BTDS 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ (terza visita). Tutti i pazienti che tolleravano la dose di 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ passavano alla dose di BTDS 20, mentre i pazienti che non tolleravano il dosaggio di 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ erano esclusi dallo studio. I pazienti con una condizione di analgesia stabile (*score* ≤ 4 per 6/7 giorni) con BTDS 20 e che erano in grado di tollerare tale dosaggio entravano nella fase successiva in doppio cieco, quelli che non tolleravano tale dosaggio erano esclusi dallo studio.

Alla quinta visita, i pazienti erano randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere BTDS 20, BTDS 5 e un controllo attivo. Lo studio è stato, inoltre, condotto con modalità *double dummy*, secondo la quale i pazienti assumevano contemporaneamente il trattamento assegnato loro e il placebo, quest'ultimo identico per aspetto all'altro trattamento, per garantire la doppia cecità dello studio. In questa fase, i pazienti sono stati visitati alla prima, seconda, quarta, ottava e dodicesima settimana. Per evitare di sovrapporre l'effetto analgesico del farmaco in studio con quello dell'analgesico supplementare e fare una valutazione non adeguata dell'efficacia, i pazienti erano tenuti ad astenersi dall'assumere l'analgesico supplementare 48 ore prima della visita prevista. I pazienti che sospendevano il trattamento in studio sono stati incoraggiati a continuare la terapia al fine di ultimare le visite e le procedure previste per la fase in doppio cieco.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare l'efficacia in termini di *score* del "dolore medio nelle ultime 24 ore", ottenuto durante le visite eseguite la quarta, ottava e dodicesima settimana. Gli obiettivi secondari riguardavano la valutazione della disabilità e dei disturbi del sonno mediante l'uso di due scale di valutazione (*Oswestry Disability Index, ODI*** e *Sleep Disturbance subscale del Medical Outcome Study (MOS)-Sleep Scale****) durante le visite eseguite la quarta, ottava e dodicesima settimana. Una terza variabile presa in considerazione è stata il numero medio giornaliero di compresse del farmaco analgesico supplementare (ibuprofene o paracetamolo) assunte durante la fase in doppio cieco. Inoltre, la risposta del paziente al trattamento è stata valutata calcolando la riduzione percentuale dello *score* medio ottenuto nella fase di selezione rispetto allo *score* medio calcolato alla quarta, ottava e dodicesima settimana della fase in doppio cieco. I dati di sicurezza valutati sono stati, infine, l'insorgenza di eventi avversi, dati clinici di laboratorio, segni vitali e ECG.

In base ad una stima iniziale della potenza dello studio del 90%, il numero di soggetti da reclutare doveva essere 891 (297 per braccio) al fine di evidenziare una differenza statisticamente significativa del 5%. Tuttavia, lo sponsor ha interrotto precocemente lo studio per motivi amministrativi non correlati alla sicurezza o efficacia del trattamento in studio.

Su 1160 soggetti arruolati, 662 (57%) hanno completato la fase di prova, per entrare poi nella fase in doppio cieco, che è stata ultimata da 433 (66%) pazienti. I principali motivi di abbandono durante l'intero studio (fase di prova e fase in doppio cieco) sono stati l'inefficacia terapeutica e l'insorgenza di eventi avversi.

Lo *score* del "dolore medio nelle ultime 24 ore" per BTDS 5, BTDS 20 e ossicodone era rispettivamente di 6,36, 6,46 e 6,46 alla prima visita; 2,84, 2,91 e 2,74 alla pre-randomizzazione e 4,02, 3,35 e 3,26 alla dodicesima settimana. L'analisi degli *score* alla

quarta, ottava e dodicesima settimana evidenziava che lo score per BTDS 20 era più basso di 0,67 rispetto a BTDS 5 ($P < 0,001$). La differenza di 0,75 tra BTDS 5 e ossicodone ($P < 0,001$) era, inoltre, indice di un'alta sensibilità dello studio. E' stata osservata, inoltre, una differenza statisticamente significativa tra BTDS 20 e BTDS 5 a favore della prima e nessuna differenza tra BTDS 5 e ossicodone in merito agli obiettivi secondari (disturbi del sonno e uso dell'analgescico supplementare).

In generale, gli eventi avversi osservati durante lo studio erano simili a quelli attesi dai farmaci oppioidi e da un sistema di applicazione transdermico. Durante la fase di pre-randomizzazione e la fase in doppio cieco per tutti e 3 i gruppi (BTDS 5, BTDS 20 e ossicodone), gli eventi avversi hanno riguardato principalmente l'apparato gastrointestinale, la sede di applicazione e il sistema nervoso centrale. Durante la fase di pre-randomizzazione, l'incidenza di eventi avversi è stata del 59% per il gruppo trattato con BTDS 5, del 77% per il gruppo trattato con BTDS 20 e del 73% per il gruppo trattato con ossicodone. L'aumento dell'incidenza complessiva di eventi avversi nel gruppo con BTDS 20 rispetto al gruppo con BTDS 5 è stato principalmente dovuto ad un maggior numero di episodi di nausea, reazioni al sito di applicazione e cefalea. Inoltre, poiché lo studio è stato condotto in *double dummy*, i pazienti di tutti i gruppi in trattamento hanno applicato 2 cerotti transdermici. I componenti inattivi del cerotto transdermico erano gli stessi sia per il sistema attivo (BTDS) che per il placebo. Le reazioni al sito di applicazione durante la fase in doppio cieco sono state rispettivamente del 17%, 29% e 22% per i gruppi BTDS 5, BTDS 20 e ossicodone. Nessuno di tali eventi è risultato grave. Durante la fase di pre-randomizzazione, invece, una paziente di 25 anni è deceduta per annegamento e sospetta aritmia, anche se l'episodio non è stato correlato al trattamento. Durante l'intero studio, 28 sono stati gli eventi avversi gravi, di cui 8 insorti durante la fase di pre-randomizzazione e 20 durante la fase in doppio cieco. In quest'ultima, 6 (3%) pazienti erano trattati con BTDS 5, 5 (2%) con BTDS 20 e 9 (4%) con ossicodone. L'unica reazione che si è manifestata più di una volta è stata la pancreatite in 2 pazienti trattati con BTDS 5. Solo per un evento (una depressione respiratoria in un paziente trattato con BTDS 5, che ha richiesto ospedalizzazione) è stata valutata causalmente correlata causale al trattamento in studio. In 3 casi, si è verificato un evento avverso per abuso del farmaco. Infine, l'analisi, dei dati di laboratorio, i segni vitali e i parametri cardiaci non hanno mostrato variazioni clinicamente significative.

Questo studio ha dimostrato la superiorità in termini di efficacia del trattamento con BTDS 20 rispetto alla BTDS 5 in pazienti affetti da dolore lombare da moderato a grave che richiedono una terapia con oppioidi. La buona sensibilità dello studio è stata, inoltre, dimostrata dalla superiorità dell'ossicodone rispetto alla BTDS 5. L'analisi dei dati sulla sicurezza ha mostrato che tutti e tre i trattamenti sono generalmente ben tollerati e sicuri.

Gli autori non sottolineano particolari limiti, ma evidenziano l'utilità del disegno dello studio basato sull'*enrichment method*. L'applicazione di tale metodo, con l'introduzione di una fase di prova, permette di ridurre la frequenza di abbandoni dallo studio per insorgenza di eventi avversi nella fase in doppio cieco. Riducendo la percentuale di pazienti che sospendono il trattamento in studio si riduce il *bias* dovuto alla mancanza di dati necessaria per l'analisi dello studio stesso, che rappresenta uno dei problemi più frequenti degli studi randomizzati a dosi fisse. L'*enrichment method* è stato, inoltre, associato alla randomizzazione solo di quei pazienti che hanno tollerato o risposto alla BTDS nel periodo di prova. Tuttavia, applicando tale metodo, si possono sovrastimare gli effetti del trattamento e ottenere risultati non generalizzabili. Nonostante ciò, un aspetto fondamentale di tale metodo è rappresentato, secondo gli autori, dal fatto che esso simula le decisioni intraprese nella normale pratica clinica e fornisce dati clinicamente rilevanti e altamente interpretabili per la classe medica. La percentuale dei pazienti che rispondono e tollerano la BTDS, così come quelli che non rispondono e non tollerano tale formulazione, è un'utile informazione per i medici al fine di indirizzare la scelta del trattamento da intraprendere. Se da una parte gli studi clinici improntati su tale disegno rispecchiano ciò che avviene nella normale pratica clinica, dall'altra essi sono soggetti a dei criteri rigorosi che non sono previsti nella pratica clinica (ad es. uso limitato di farmaci supplementari a quelli in studio, variazioni nel dosaggio dei farmaci in studio).

Parole chiave: buprenorfina transdermica, dolore lombare cronico, RCT.

Conflitti d'interesse: Lo studio è stato sponsorizzato da Purdue Pharma. Diversi autori sono dipendenti della Purdue Pharma; un autore è consulente di tale casa farmaceutica.

Riferimento bibliografico:

Steiner D, Munera C, Hale M, Ripa S, Landau C. Efficacy and Safety of Buprenorphine Transdermal System (BTDS) for Chronic Moderate to Severe Low Back Pain: A Randomized, Double-Blind Study. *J Pain*. 2011;12(11):1163-73.

Note:

* *Butrans™ non è in commercio in Europa*

** *La Oswestry Disability Index, ODI è uno dei principali strumenti di misura per la valutazione della disabilità causata dal dolore. L'ODI è un questionario formato da 10 domande a risposta multipla in cui il paziente deve scegliere la risposta che più si avvicina al suo dolore attuale. Il punteggio totale è calcolato su di una scala che va da 0 a 50: più è alto il punteggio e più la disabilità causata dalla sintomatologia dolorosa è elevata.*

*** *Il Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS) è uno strumento di misura per la valutazione della quantità e qualità del sonno. Si tratta di un questionario formato da 2+12 domande a risposta multipla.*

Crescita dei bambini in età prescolare ad alto rischio per asma due anni dopo la fine della terapia con fluticasone

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli

L'interpretazione degli studi che valutano la crescita lineare dei bambini asmatici è sempre problematica per la difficoltà di distinguere gli effetti sulla crescita dovuti alla malattia stessa e quelli correlati al trattamento. I bambini affetti da asma persistente di almeno moderata severità divengono di solito adulti con una statura compresa nel *range* di normalità. Tuttavia questi bambini potrebbero subire un ritardo nella crescita lineare dovuto alla terapia inalatoria con corticosteroidi (ICS). Lo studio PEAK (*Prevention of Early Asthma in Kids*) ha precedentemente dimostrato che bambini in età scolare con respiro sibilante ricorrente, ad alto rischio per lo sviluppo di asma, trattati per 2 anni con fluticasone (176 µg/die) hanno subito una riduzione pari a 1,1 cm in altezza, per un ritardo nella crescita lineare, rispetto a quelli trattati con placebo. Tuttavia, dopo un anno dall'interruzione della terapia con fluticasone le differenze tra i gruppi non erano più significative a causa di un aumento della crescita lineare nel gruppo trattato con ICS.

Sulla base di questi risultati, lo studio valuta l'ipotesi che i bambini trattati con ICS raggiungano livelli di crescita lineare simili a quelli del gruppo placebo due anni dopo l'interruzione del trattamento. Si è valutato, inoltre, quali sottogruppi pediatrici possano essere a maggior rischio per la soppressione della crescita a seguito dell'esposizione a ICS.

Lo studio PEAK multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo, confronta la terapia con fluticasone per via inalatoria vs placebo nei bambini da 24 a 35 mesi (2 anni) e da 36 a 47 mesi (3 anni) di età, ad alto rischio per lo sviluppo di asma. Il criterio di inclusione nello studio è rappresentato dall'alto rischio per lo sviluppo di sintomi asmatici destinati a perdurare durante gli anni scolastici, valutato in base alla positività dell'*Asthma Predictive Index**. Il criterio di esclusione è la presenza di altri disturbi clinici significativi, ad esclusione di asma e allergie. Il programma è stato monitorato dal CARE (*Childhood Asthma Research and Education*) network. Questi bambini sono stati trattati per 2 anni con fluticasone propionato (44 µg/puff) vs placebo, somministrati attraverso un *AeroChamber* con maschera, ad un dosaggio di 2 puff due volte al giorno, attraverso uno spray predosato. Alla fine dei due anni il trattamento randomizzato è stato interrotto. I bambini sono stati poi seguiti per un ulteriore anno, durante il quale sono stati misurati gli *outcome* primari. Dei 285 bambini dell'originale studio di coorte, 204 sono stati arruolati per ulteriori 12 mesi di estensione e hanno completato l'intero programma di 4 anni di studio. L'*outcome* primario

dello studio è stata la crescita lineare in altezza. L'altezza è stata misurata ogni 4 mesi nel corso dei 36 mesi dello studio e durante la visita eseguita a 48 mesi, utilizzando uno stadiometro secondo le procedure stabilite dal programma CARE network. La valutazione dei sintomi, l'anamnesi familiare ed ambientale, l'anamnesi patologica e la conta degli eosinofili sono state ottenute durante la visita di arruolamento. Una riacutizzazione è stata definita come la necessità di un ciclo di prednisolone per il controllo dei sintomi di tipo asmatico, come indicato dal protocollo. Un *prick test* cutaneo con una batteria di 10 allergeni è stato effettuato al momento del reclutamento. L'analisi statistica primaria è stata focalizzata sulla differenza di crescita lineare tra il gruppo trattato con ICS ed il gruppo di controllo (placebo) nei 204 bambini che hanno completato i 4 anni di studio. La crescita è stata quantificata come la differenza rispetto al basale utilizzando due parametri diversi: altezza assoluta misurata in centimetri, ed altezza *z score*, calcolata con curve di crescita standardizzate in base all'età ed al sesso (*Centers for Disease Control e Prevention [CDC], 2000*). Un modello di regressione lineare ad effetti misti è stato utilizzato per modulare gli effetti longitudinali del trattamento ad ogni visita. La misurazione della crescita è stata aggiustata in base all'utilizzo di ICS ed in base all'impiego di corticosteroidi per via orale sia durante il trattamento sia durante il *follow-up*. Nella coorte originale di 285 bambini, i due gruppi di trattamento erano simili riguardo a tutte le caratteristiche basali, ad eccezione di una maggiore percentuale di eosinofili nel sangue periferico del gruppo di bambini trattati con ICS. Non ci sono state differenze significative nel numero di visite cliniche completate, abbandoni, fallimenti del trattamento o gravi eventi avversi tra i gruppi. Meno del 12% dei pazienti è stato perso al *follow-up* in entrambi i gruppi un anno dopo l'interruzione del trattamento, con un totale del 28% due anni dopo l'interruzione. Della coorte iniziale, 204 bambini sono risultati quindi idonei all'analisi. Le caratteristiche dei 204 bambini che hanno completato lo studio erano simili a quelli dell'originale studio di coorte ($p>0,05$). I risultati non hanno subito modificazioni quando l'analisi ha incluso anche i dati parziali del *follow-up* dei bambini che non hanno completato lo studio o se non sono state incluse le covarianti basali. L'altezza ed il peso al momento dell'arruolamento non erano significativamente differenti tra i gruppi di trattamento nei 204 bambini che hanno completato i 4 anni di studio. Il gruppo trattato con fluticasone che ha terminato lo studio ha mostrato un incremento in altezza significativamente minore rispetto al gruppo placebo (variazione in altezza rispetto al basale [Δ Ht], 0,9 cm; $p=0,0007$; dati aggiustati in base alle covarianti basali ed in base all'uso *open-label* di ICS e di corticosteroidi per via orale, sia durante il trattamento sia durante il periodo di *follow-up*). Tuttavia, due anni dopo l'interruzione del trattamento, l'aumento medio in altezza raggiunta rispetto al basale nel gruppo trattato con fluticasone non era significativamente diverso rispetto a quello osservato nel gruppo placebo (Δ Ht, 0,2 cm; $p=0,6$), dimostrando che il gruppo trattato con fluticasone è cresciuto molto più velocemente rispetto al gruppo placebo dopo l'interruzione del trattamento (6,5 vs 6,2 cm/anno, $p=0,02$). L'iniziale coorte di bambini è stata successivamente suddivisa in sottogruppi in base all'altezza iniziale, al peso iniziale o ad entrambi questi parametri considerati contemporaneamente; questi sottogruppi sono stati sottoposti ad un'analisi *post-hoc*. Utilizzando un modello di regressione lineare ad effetto misto, che tiene conto dei dati ottenuti da tutte le visite, è stato osservato che i bambini particolarmente a rischio per un ritardo nella crescita lineare erano quelli che, al momento dell'arruolamento, avevano sia un'età sia un peso inferiore rispetto al resto della coorte (2 anni di età e peso inferiore ai 15-17 kg); in questi bambini si è osservata una crescita lineare significativamente inferiore nei trattati con ICS rispetto al gruppo placebo (Δ Ht, 1,3 cm; $p=0,002$). Due anni dopo la fine del trattamento, questo sottogruppo di bambini non è riuscito a recuperare l'iniziale rallentamento di crescita (Δ Ht, 1,6 cm; $p=0,008$). L'iniziale ritardo di crescita (Δ Ht, 1 cm; $p=0,007$, durante il trattamento) veniva, invece, recuperato nei bambini che avevano soltanto un peso inferiore ai 15 kg al momento del reclutamento (Δ Ht, 0,5 cm; $p=0,38$, due anni dopo l'interruzione del trattamento) o un'età inferiore (2 anni al momento del reclutamento. Δ Ht, 1,1 cm; $p=0,006$ durante il trattamento Δ Ht, 0,8 cm; $p=0,13$ due anni dopo l'interruzione del trattamento). Nessuna differenza significativa nella crescita lineare è stata dimostrata durante o nei due anni successivi al trattamento per quanto riguarda le seguenti caratteristiche: sesso, razza, esacerbazioni nell'anno precedente il trattamento con ICS, sensibilizzazione allergica, eczema o eosinofilia.

Il trattamento per due anni con fluticasone (176 µg/die) è associato ad un ritardo di crescita

lineare, che viene annullato nei due anni successivi al termine del trattamento. Tuttavia, un'analisi *post-hoc* ha permesso di identificare un sottogruppo di bambini di età e peso inferiori (due anni ed un peso <17 kg al momento del reclutamento) che non hanno mostrato questo recupero di crescita dopo la fine del trattamento.

Lo studio mostra alcuni limiti, evidenziati dagli stessi autori. Le analisi dei sottogruppi sono analisi *post-hoc*, perché lo studio originale non era stato disegnato allo scopo di valutare piccoli sottogruppi di bambini con particolari caratteristiche. Lo studio PEAK non era stato inizialmente disegnato per seguire questi bambini per un ulteriore anno, quindi è stato possibile ottenere i dati relativi alla crescita soltanto nel 72% della popolazione iniziale. Comunque i risultati dello studio non sono cambiati né aggiungendo all'analisi i bambini che erano stati persi al *follow-up*, né quando i dati sono stati aggiustati in base all'aderenza. Dovrebbe essere notato che il campione di popolazione risulta più piccolo se l'analisi viene condotta tenendo conto dell'età e del peso. Inoltre, la misurazione della statura in bambini molto piccoli potrebbe non essere sufficientemente accurata ed è possibile che le differenze nella statura vengano recuperate più avanti nel tempo. Inoltre, non sono stati valutati altri corticosteroidi oltre il fluticasone o altri tipi di inalatori, che potrebbero dare risultati diversi sulla crescita di questi bambini. La potenzialità di una riduzione nella crescita lineare nei bambini trattati con ICS, che abbiano un'età inferiore ai due anni ed un peso inferiore ai 17 kg, dovrebbe essere ponderata e messa in relazione ai livelli di controllo dell'asma per massimizzare il rapporto beneficio/rischio del trattamento.

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

Parole chiave: asma infantile precoce, fluticasone, corticosteroidi inalatori, crescita lineare.

Riferimenti bibliografici

Guilbet TW et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:956-963.

Guilbert TW et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials* 2004; 25:286-310.

Note

**Asthma predictive index (API): è una linea guida per determinare la probabilità che un bambino in età prescolare sviluppi asma negli anni successivi. I bambini di età inferiore ai 3 anni che hanno avuto 4 o più episodi di respiro sibilante (wheezing) significativo nel corso dell'ultimo anno hanno una probabilità maggiore di sviluppare asma persistente se soddisfano almeno uno dei criteri principali:*

- genitore con asma
- diagnosi medica di dermatite atopica
- sensibilità agli allergeni nell'aria
- ed almeno due dei criteri secondari:
- allergie alimentari
- eosinofili nel sangue superiore al 4%
- respiro sibilante escludendo il raffreddore

L'API è stato sviluppato dopo aver seguito quasi 1.000 bambini attraverso 13 anni di età. Si è scoperto che un bambino di circa 2 o 3 anni con API positivo ha circa un 80% di possibilità di sviluppare asma durante il periodo scolastico.

Interazioni farmacologiche del warfarin: una valutazione comparativa delle liste di interazione tratte da cinque fonti di informazione

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Le reazioni avverse ai farmaci (*Adverse Drug Reaction, ADR*) rappresentano un rilevante problema mondiale. Le interazioni farmacologiche (*Drug Interaction; DI*) sono state spesso individuate come esempio di prevedibile e gestibile evento avverso ai farmaci. Relativamente ai compendi sulle interazioni farmacologiche, diversi autori hanno sottolineato come vi sia ridotta concordanza sulle DI negli elenchi a disposizione e che esistono differenze sostanziali nella classificazione della gravità.

L'obiettivo dello studio è quello di valutare la concordanza delle liste delle DI del warfarin presenti in cinque fonti d'informazioni ampiamente consultate dagli operatori sanitari: *Drug Interaction Facts*, *Drug Interactions: Analysis and Management*, Micromedex DRUG-REAX, WHO Model Formulary, foglietto illustrativo del Marevan (forma brand commercializzata dalla Farmoquímica, Brasile*).

Per valutare la concordanza tra le DI riportate dalle fonti prese in considerazione, il contenuto di ogni fonte è stato recensito indipendentemente. Eventuali disaccordi per quanto riguarda termini o classificazioni sono stati discussi fino a raggiungere un consenso. Tutte le DI sono state elencate: farmaci (incluse le loro classi), prodotti alimentari, prodotti erboristici, prodotti biologici, come ad esempio vaccini ed anticorpi monoclonali, integratori alimentari, tabacco ed etanolo. Le liste ottenute dalle cinque fonti sono state inserite in una tabella descrittiva, usando le seguenti variabili: terminologia con cui è stato indicato il farmaco dalle fonti consultate, significato clinico in base al livello di gravità della DI e disponibilità d'informazioni relative alla DI. Le fonti consultate sono state confrontate in termini di somiglianze ed incongruenze per ogni variabile: i dati ottenuti da *Drug Interaction Facts*, *Drug Interactions: Analysis and Management*, Micromedex DRUG-REAX e WHO Model Formulary sono state confrontate fra loro ed ogni lista è stata confrontata con le informazioni contenute nel foglietto illustrativo del Marevan. Per valutare la concordanza tra le fonti, ciascuna delle interazioni è stata trasformata in una variabile binaria, secondo la sua presenza o assenza in ogni singola lista. Il coefficiente kappa di Fleiss è stato calcolato per valutare la concordanza complessiva ed il coefficiente kappa di Cohen è stato utilizzato per determinare la concordanza a coppie tra le liste. La concordanza è stata valutata secondo il grado di concordanza per i coefficienti kappa proposto da Landis e Koch (*Biometrics* 33:159-174, 1977): <0 = scarso; 0,00-0,20 = lieve; 0,21-0,40 = sufficiente; 0,41-0,60 = moderato; 0,61-0,80 = notevole; 0,81-1,00 = quasi perfetto.

Sono state elencate un totale di 537 voci: 272 elencate in *Drug Interaction Facts*, 159 in *Drug Interactions: Analysis and Management*, 396 in Micromedex DRUG-REAX, 69 sul foglietto illustrativo del Marevan e 58 nella tabella di DI del WHO Model Formulary. Un totale di 306 voci (57,0%) erano presenti in una sola fonte, 107 (19,9%) in due fonti, 75 (14,0%) in tre e 36 (6,7%) in quattro. Solo 13 voci (2,4%) erano comuni alle cinque fonti. Tra queste voci comuni, 11 corrispondevano a farmaci, uno ad una classe farmacologia ed uno era l'etanolo. Solamente 11 DI sono state elencate nel foglietto illustrativo del Marevan. Si è osservato che la terminologia adottata non è standardizzata e che la classificazione per gravità clinica e livello di documentazione ha mostrato una sostanziale eterogeneità tra i tre database e la lista della WHO. Lo studio ha mostrato significative differenze fra le liste delle sostanze che potenzialmente possono interferire con il warfarin, sia confrontando database e dati attinti dalla WHO, che confrontando gli stessi con il foglietto illustrativo del farmaco brand preso in considerazione. Il coefficiente globale kappa di Fleiss è risultato pari a -0,0080, il che indica scarsa concordanza fra le cinque fonti. Per la classificazione delle sostanze, il coefficiente kappa di Fleiss era, rispettivamente di 0,014, -0,074 e -0,123 per farmaci, classi farmacologiche ed altri. L'accoppiamento secondo il coefficiente kappa di Cohen ha anch'esso mostrato una ridotta concordanza tra le liste. Il più alto coefficiente è risultato quello calcolato per *Drug Interaction Facts* vs *Drug Interactions: Analysis and Management* (0,270) e *Drug Interactions: Analysis and Management* vs lista DI foglietto illustrativo Marevan (0,220), entrambi i quali dimostrano una concordanza sufficiente.

Tra il numero totale di voci, 243 (45,3%) DI sono state giudicate come "maggiori" o "controindicate" o "da evitare" in almeno una delle fonti, compresi i tre database e la lista WHO. Un totale di 176 DI sono state citate come potenzialmente nocive per una sola fonte, 53 erano citate in due e 12 in tre fonti. Solo due DI (con aspirina e metronidazolo) sono state segnalate come critiche nei tre database e nella lista della WHO. In diversi casi, un'interazione non è stata menzionata affatto in uno dei compendi, pur essendo considerata clinicamente significativa negli altri due. La qualità della documentazione e la gravità della DI appaiono come categorie indipendenti in Micromedex DRUG-REAX: le evidenze cliniche sono considerate da questo database "sufficienti" per la maggior parte delle DI (48,7%) ed "eccellenti" per il 4%. In alcuni casi, DI non menzionate da un database erano considerate dagli altri due clinicamente significative. La significatività clinica per le più comuni DI è variabile fra i

database. Le classificazioni della gravità e del grado di evidenza per le potenziali DI non sono state riportate per il Marevan. Nel foglietto illustrativo viene riportata la probabilità di aumentata o ridotta attività anticoagulante qualora sussistano DI, ma non è riportato quale sia il significato clinico di queste DI: 54 voci vengono indicate come DI ad elevato rischio per un aumento degli effetti anticoagulanti, 13 sono considerate DI responsabili di una diminuita attività farmacologica e 2 (fenitoina e corticosteroidi) potrebbero essere responsabili di entrambi gli effetti. Sono state, inoltre, omesse molte delle voci contenute nelle liste delle altre fonti: confrontando il foglietto illustrativo con le liste ottenute dai database e dalla WHO la percentuale di interazioni dannose omesse dal produttore è pari a 94,4% rispetto a Micromedex DRUG-REAX, 86,8% rispetto al *Drug Interaction Facts*, 68,8% rispetto alla lista WHO e 54,5% rispetto al *Drug Interactions: Analysis and Management*. Il foglietto illustrativo del Coumadin contiene un numero di voci quattro volte maggiore del Marevan.

I risultati dello studio hanno rivelato notevoli differenze fra le diverse fonti d'informazioni. Sono state osservate mancanza di standardizzazione nella terminologia, assenza di criteri omogenei per la classificazione della gravità e scarsa o addirittura assente classificazione delle evidenze cliniche. Queste carenze fanno sì che l'uso di queste fonti risulti essere problematico per il clinico. Le informazioni fornite dal produttore del Marevan hanno mostrato una scarsa concordanza con quelle fornite dai tre database validati e dalla WHO. Diverse ragioni motivano ciò. Dapprima, ogni database adotta diversi criteri d'inclusione per le DI. Secondariamente, dato che i termini di ricerca variano notevolmente, alcune DI possono essere trascurate. In terzo luogo, i riferimenti utilizzati per la classificazione dei livelli di gravità non sembrano essere omogenei. Il numero in sé delle possibili interazioni non è una buona misura della qualità delle informazioni e non è utile da un punto di vista pratico. Ciò si può tradurre nella pratica clinica con la necessità di far riferimento a più fonti validate, non adattando la posologia del farmaco in base alle sole informazioni ottenute dal foglietto illustrativo. Nello studio esistono dei limiti dichiarati dagli stessi autori: nei casi in cui la fonte d'informazioni non avesse specificato le sostanze incluse in una classe farmacologica citata può essersi verificata una sovrastima del numero totale di DI; inoltre, lo studio può considerarsi valido per i database valutati e per il farmaco *brand* selezionato, con una validità temporale sino al 2010.

Vi è scarsa concordanza fra le liste delle DI riportate dalle cinque fonti in esame. L'impatto clinico di questa osservazione non è noto; ma la possibile non accurata definizione della gravità delle DI e la mancanza di una terminologia standardizzata potrebbero tradursi nella pratica clinica in un'eterogeneità di interventi medici. Una completa e chiara documentazione e raccomandazioni esplicite su come prevenire e trattare le eventuali ADR associate a DI aumenterebbero sicuramente la sicurezza della terapia con warfarin.

Parole chiave: warfarin, interazione farmacologica, reazione avversa a farmaco.

Bibliografia

Martins MA et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Dec; 67(12):1301-8.

Note:

* Il foglietto illustrativo del Marevan è stato incluso nell'analisi in quanto molti medici e pazienti lo consultano come fonte autorevole da cui trarre informazioni utili nella pratica clinica quotidiana.

Profilassi con il complesso di coagulazione anti-inibitore in pazienti con emofilia e sviluppo di inibitore

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Circa il 30% dei pazienti con emofilia A sviluppa un anticorpo (detto inibitore) capace di inibire la funzione coagulante del fattore VIII. Alte concentrazioni di questo inibitore (che corrispondono a oltre 5 *Bethesda Unit*, BU[§]) complicano la malattia perché gli episodi emorragici non rispondono più alla terapia standard che prevede la sostituzione del fattore VIII mancante. In questi pazienti, sono attualmente disponibili per il trattamento delle emorragie

due alternative alla sostituzione del fattore coagulante, noti come agenti in grado di bypassare l'inibitore del fattore: il complesso di coagulazione anti-inibitore (AICC, in commercio con il nome di Feiba)* ed il Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa). Nonostante il controllo di circa l'80% degli episodi emorragici, questi pazienti sono esposti ad un aumentato rischio di emorragie difficilmente gestibili. In particolare, le emorragie a livello articolare possono risultare nella comparsa precoce di osteoartrosi con riduzione dell'abilità fisica e sostanziale abbassamento della qualità della vita. Sebbene recenti *report* abbiano suggerito che la regolare infusione di Feiba possa prevenire le emorragie in pazienti con emofilia A e lo sviluppo di inibitore, l'efficacia di questo regime terapeutico non è stata ancora stabilita.

L'obiettivo dello studio *Prophylaxis with Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity* (Pro-FEIBA) è stato confrontare l'efficacia e la tollerabilità della terapia profilattica con il complesso di coagulazione anti-inibitore rispetto alla terapia al bisogno, ovvero in caso di emorragia, in pazienti con emofilia A e sviluppo di inibitore.

Pro-FEIBA, studio prospettico, randomizzato, *crossover*, multicentrico, realizzato in 16 centri per il trattamento dell'emofilia in Europa[#] e negli Stati Uniti, ha arruolato pazienti con emofilia grave ed alta concentrazione di inibitori (>5 BU), con oltre 2 anni di età, trattati con terapie alternative e con almeno 6 episodi di emorragia che avessero richiesto terapie alternative nei 6 mesi precedenti l'arruolamento. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in terapia per indurre tolleranza immunitaria o in prevenzione con un agente emostatico, con danno epatico sintomatico, con una conta piastrinica inferiore a 100.000/mm³, pazienti per i quali era stata pianificata un'operazione chirurgica entro l'anno, che fossero stati trattati con un altro farmaco in studio nel mese precedente l'arruolamento o per i quali era stato programmato un trattamento con interferone o con un inibitore delle proteasi.

Nel periodo Novembre 2003 – Settembre 2008, i 34 pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere Feiba per 6 mesi secondo un trattamento al bisogno o un trattamento profilattico. Il trattamento al bisogno prevedeva l'infusione di una dose standard di 85 U/kg ($\pm 15\%$) di Feiba (*range* 72-98) in seguito all'evento emorragico. In caso di mancata efficacia, il medico, a sua discrezione, poteva aumentare la dose di Feiba, o aggiungere rFVIIa o il fattore VIII. Il trattamento profilattico prevedeva l'infusione di una dose standard di 85 U/kg ($\pm 15\%$, *range* 72-98) per 3 giorni non consecutivi a settimana. Secondo il disegno *crossover*, al termine dei 6 mesi ogni trattamento è stato sospeso per 3 mesi (periodo di *washout*) e, successivamente, le modalità di trattamento sono state invertite tra i due gruppi. Gli episodi di emorragia durante il periodo di profilassi o di *washout* erano controllati secondo un protocollo di trattamento al bisogno. Durante i 15 mesi di studio, ogni paziente, in caso di emorragia, riportava autonomamente il tempo di comparsa, la sede ed il trattamento intrapreso.

Utilizzando l'analisi *per-protocol*[^], che includeva solo i pazienti che avessero completato entrambi i periodi di trattamento, è stata valutata la riduzione significativa degli eventi emorragici in corso di terapia profilattica rispetto a quella al bisogno come *endpoint* primario di efficacia e la riduzione di episodi emorragici alle articolazioni e di quelli alle articolazioni cosiddette bersaglio (almeno 3 episodi di emartrosi in un'articolazione durante i 6 mesi di trattamento) come *endpoint* secondari. Per evitare che l'analisi statistica della popolazione *per-protocol* potesse riflettere un *bias* di selezione favorevole, si è valutato mensilmente il numero di emorragie in tutti i pazienti che avessero ricevuto almeno una dose del farmaco in esame (gruppo *intention-to-treat*), confrontando il periodo della profilassi con quello della terapia al bisogno. In tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di trattamento sono stati valutati gli esiti di sicurezza.

Dei 34 pazienti arruolati, 26 (età media di 28,7 anni) hanno completato entrambi i periodi di trattamento (14 hanno iniziato con il trattamento profilattico e 12 quello al bisogno). Durante il trattamento profilattico si è osservata una riduzione significativa del 62% degli eventi emorragici rispetto al trattamento al bisogno (numero di eventi = 5 ± 5 e $13,1 \pm 7,1$, rispettivamente; $p < 0,001$). Non sono state osservate differenze significative dell'*endpoint* primario sulla base della sequenza del trattamento ($p = 0,19$). Non è stato evidenziato nessun effetto *carryover*⁺ in quei pazienti che hanno intrapreso il trattamento al bisogno dopo aver effettuato il trattamento preventivo. Sedici pazienti su 26 (62%) hanno risposto particolarmente bene al trattamento profilattico con una riduzione degli eventi emorragici totali di almeno il 50% (obiettivo definito come "buona risposta") e, tra questi, 6 pazienti (38%) non

hanno sviluppato nessun episodio emorragico. Dieci pazienti su 26 (38%) hanno, invece, mostrato una riduzione degli eventi emorragici totali inferiore al 50% durante il trattamento profilattico; anche in questo gruppo comunque il sanguinamento si è ridotto del 28% ($p < 0,02$). Tra i pazienti con più di 18 episodi emorragici nei 6 mesi del trattamento al bisogno, la media del numero di eventi è diminuita da 22,8 a 6,6. Solo 2 pazienti sono andati incontro ad un aumento degli eventi emorragici nel gruppo in trattamento profilattico. Anche per quanto riguarda gli *endpoint* secondari, rispetto al trattamento al bisogno, quello profilattico ha comportato una riduzione significativa del 61% di emorragie a livello delle articolazioni (numero di eventi = $10,8 \pm 7,6$ e $4,2 \pm 4,3$, rispettivamente, $p < 0,001$) e del 72% a livello delle articolazioni bersaglio ($p < 0,001$), il numero di pazienti in cui si è verificato un sanguinamento a livello delle articolazioni bersaglio si è ridotto da 18 a 11. L'analisi *intention-to-treat* ha confermato i risultati dell'analisi *per-protocol*, suggerendo l'assenza di *bias* legati alla selezione dei pazienti arruolati.

L'unico evento avverso che si è verificato nel corso dello studio è stato una reazione allergica in un paziente. Tre pazienti (9%) hanno manifestato eventi avversi correlati al dispositivo per l'infusione (accesso venoso centrale), quali infezione, sanguinamento ed incidenti durante posizionamento e rimozione del catetere. Durante il periodo di *washout*, 2 pazienti hanno sviluppato un'emorragia intracranica, una delle quali è esitata con decesso. Un paziente, con diabete mellito e pregressa epatite C, è deceduto durante il trattamento profilattico, per emorragia gastrointestinale, ma non è stato possibile risalire all'ultima infusione del medicinale. Non si sono verificati eventi tromboembolici.

In pazienti con emofilia A, associata a sviluppo di anticorpi contro il Fattore VIII della coagulazione e difficoltà a controllare gli episodi emorragici, la profilassi con Feiba, alla dose standard di 85 U/kg ($\pm 15\%$) per 3 giorni non consecutivi a settimana è associata alla riduzione significativa del numero di sanguinamenti totali, alle articolazioni ed alle articolazioni cosiddette bersaglio, con una bassa frequenza di eventi avversi.

Nonostante il numero limitato di pazienti arruolati il disegno *crossover* dello studio ha consentito di ottenere risultati clinicamente validi e statisticamente significativi e di prevenire la sovrastima dell'efficacia della terapia, perché i risultati riflettono una valutazione conservativa dei benefici della profilassi con Feiba. Inoltre, i tre mesi di *washout* sono sembrati sufficienti a prevenire un effetto *carryover* tipico di tale disegno di studio. Un limite dello studio può essere rappresentato dalla necessità di realizzare un *trial* di maggiore durata al fine di determinare se il trattamento in studio può prevenire la comparsa dell'osteoartrite o, se già presente, la sua progressione. Inoltre, non è stato possibile valutare l'influenza dell'età sull'efficacia del trattamento profilattico a causa dell'esiguo numero di pazienti arruolati. Il costo della terapia profilattica è da 2,4 a 3,1 più alto di quello della terapia al bisogno, tale dato non considera però i benefici in termini di giorni di ospedalizzazione risparmiati, giorni lavorativi o scolastici persi per la malattia e prevenzione delle complicanze a lungo termine.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Baxter BioScience. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di altre case farmaceutiche.

Parole chiave: emofilia A con inibitore, prevenzione con il complesso di coagulazione anti-inibitore, trial randomizzato cross-over.

Riferimento bibliografico

Leissinger C, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *New Engl J Med* 2011; 365:1684-92.

Note:

§il metodo Bethesda consente di dosare la concentrazione plasmatica degli inibitori dei fattori di coagulazione. Una unità Bethesda (BU) viene definita come la quantità di inibitore in grado di inattivare il 50 % del FVIII/IX presente nel pool normale di riferimento. Il test è da considerarsi positivo, per la presenza di inibitori, in caso si determinino valori superiori a 0.5 B.U./ml.

*il complesso di coagulazione anti-inibitore, Feiba, è un prodotto della Baxter, in commercio in Italia con l'indicazione di controllo degli episodi emorragici in soggetti con inibitore congenito o acquisito del fattore VIII. Feiba è, inoltre, indicato nel trattamento dei pazienti con inibitore del fattore XIa.

I centri coinvolti in Italia sono: Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche della Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico e dell'Università degli Studi di Milano, Centro Emofilia Cesena, Ospedale M. Bufalini, Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano - Bicocca, AOU Careggi, Firenze, Centro di Emofilia e Trombosi, Ospedale San Giovanni Bosco e CIRFF/Centro di Farmacoeconomia, Università Federico II, entrambi a Napoli.

^*per-protocol* e *intention-to-treat* sono due metodologie adottate nell'analisi dei dati di un trial clinico randomizzato in cui si valutano solo i pazienti che effettivamente hanno terminato un intervento seguendo il protocollo (*per-protocol*) o tutti i pazienti che sono stati randomizzati, indipendentemente dall'eleggibilità, dall'intervento, dal follow-up e se non seguono il protocollo, che abbiano ricevuto almeno una dose del trattamento.

+*Carry over*: effetto di "trasporto", che si verifica specialmente in uno studio di tipo cross-over quando nell'invertire i trattamenti gli effetti del primo permangono quando viene somministrato il secondo trattamento.

Terapia con candesartan e rischio di insorgenza di tumori in pazienti con ipertensione sistemica: sottostudio HIJ-CREATE (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease)*

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La correlazione tra la terapia con farmaci antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II (ARB, Angiotensin-Receptor Blocker o sartani) e l'aumento del rischio di sviluppare tumori rimane controversa. Una recente metanalisi di 9 trials clinici randomizzati ha dimostrato un modesto aumento dell'insorgenza di cancro associata all'utilizzo dei sartani rispetto al placebo o altri farmaci antipertensivi.

Il presente sottostudio retrospettivo del trial HIJ-CREATE si è proposto l'obiettivo di verificare la presenza di una correlazione tra l'utilizzo di candesartan e l'insorgenza di tumori e la morte cancro-correlata in pazienti ipertesi e coronaropatici.

Lo studio HIJ-CREATE multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato, ha confrontato la riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori tra la terapia a base di candesartan, e la terapia non a base di sartani (non-ARB) in 2049 pazienti giapponesi ipertesi con diagnosi angiografica di patologia coronarica. I soggetti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento: candesartan (n=1024), altri farmaci antipertensivi non-ARB, inclusi ACE-inibitori (n=1025) nel periodo giugno 2001-aprile 2004. Il *follow up* mediano è stato di 4,2 anni (intervallo interquartile da 3,5 a 4,9 anni). Dei pazienti inclusi, 3 pazienti del gruppo candesartan e 5 del gruppo non-ARB sono stati persi nel corso del *follow-up*. Non sono stati arruolati nello studio i pazienti con anamnesi positiva per cancro. L'*endpoint* primario del sottostudio HIJ-CREATE era rappresentato dalla nuova insorgenza di qualsiasi tipo cancro. L'*endpoint* secondario includeva la mortalità cancro-correlata e le tipologie di cancro suddivise in sottogruppi anatomici. La diagnosi di cancro è stata effettuata in cieco da oncologi. I decessi correlati al cancro sono stati stabiliti in base ai certificati di morte o ai registri di diagnosi autoptiche. Durante il periodo di *follow-up* sono stati registrati un totale di 1606 eventi avversi (798 nel gruppo candesartan e 808 nel gruppo non-ARB). I casi di cancro hanno rappresentato rispettivamente il 5,37% nel gruppo candesartan ed il 5,66% nel gruppo non-ARB [HR = 0,95, IC 95%: 0,65-1,38]. I decessi per cancro si sono verificati nel 1,66% dei pazienti del gruppo candesartan e nel 2,44% del gruppo non-ARB (HR 0,74, IC 95%: 0,39-1,39). L'analisi dell'incidenza di cancro per sottogruppo anatomico nel gruppo di trattamento con candesartan non ha dimostrato un significativo aumento di cancro organo specifica rispetto alla terapia non-ARB. Il valore predittivo della farmacoterapia e delle caratteristiche di base per l'incidenza del cancro, è stato testato dopo l'aggiustamento per i possibili fattori di confondimento delle variabili di base che comprendevano età, sesso, comorbilità e terapie farmacologiche

aggiuntive. Età avanzata e sesso maschile risultavano indipendentemente e significativamente associati con la successiva insorgenza di cancro, al contrario, la farmacoterapia non correlava con la conseguente insorgenza di cancro. È stata inoltre valutata l'incidenza di cancro nei sottogruppi maggiormente a rischio utilizzando la curva di Kaplan Meier, la quale non ha mostrato un effetto facilitatore di candesartan sull'insorgenza di cancro nella popolazione di età >65 anni o di sesso maschile rispetto alla terapia non-ARB. Infine, l'incidenza di cancro in entrambi i gruppi di trattamento, era comparabile a quella osservata nei registri tumori di popolazione del Giappone. Secondo gli autori degli studi che dimostrerebbero un aumentato rischio di insorgenza di cancro nei pazienti in trattamento cronico con ARB, a causa dell'inibizione del legame con il recettore AT1, l'angiotensina II si legherebbe e stimolerebbe in maniera eccessiva il recettore AT2, che porterebbe all'attivazione di meccanismi di proliferazione cellulare e favorirebbe lo sviluppo di cancro. Tuttavia, due recenti studi di coorte retrospettivi non hanno dimostrato un'associazione tra l'utilizzo di ARB ed un aumento dell'incidenza di cancro; in particolare, uno dei due studi dimostrerebbe, al contrario, un effetto onco-protettivo degli ARB. Gli autori stessi sottolineano alcune limitazioni di questa analisi retrospettiva: lo studio HIJ-CREATE non si poneva come obiettivo primario misurare l'insorgenza di cancro nei due gruppi di trattamento. Inoltre, sebbene siano stati esclusi dallo studio HIJ-CREATE i pazienti con anamnesi positiva per cancro, non è stata richiesta nessuna indagine di *screening* periodica in grado di identificare la presenza di cancro nelle primissime fasi. Un ulteriore limite potrebbe essere rappresentato dal periodo mediano di *follow-up*, che è comunque breve ai fini della valutazione dell'incidenza di cancro. In aggiunta, la popolazione oggetto di studio era relativamente giovane e quindi a basso rischio di sviluppare cancro. Per i suddetti motivi la reale incidenza di cancro nel sottostudio HIJ-CREATE potrebbe essere stata sottostimata. Sono quindi necessari studi aggiuntivi, capaci di valutare la sicurezza nel lungo termine dell'utilizzo dei sartani, con periodi di *follow-up* maggiori e coorti di pazienti più numerose. Ulteriori studi prospettici, randomizzati, su larga scala potranno inoltre chiarire se l'influenza sullo sviluppo neoplastico dei sartani sia dovuta ad un "effetto di classe" o alla specifica attività di qualche principio attivo.

La terapia antiipertensiva con candesartan non risulta associata ad incremento dell'incidenza di cancro o di morte cancro-correlata rispetto ad una terapia con farmaci non-ARB.

Parole chiave: candesartan/sartani, cancerogenicità, studio di coorte retrospettivo.

Riferimento bibliografico

Sugiura R. et al. Candesartan-Based Therapy and Risk of Cancer in Patients With Systemic Hypertension (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Substudy). *N. Am J Cardiol.* 2011 Nov 16, Epub ahead of print.

**Lo scorso 20 ottobre, L'EMA ha pubblicato le conclusioni raggiunte in seguito alla valutazione del rapporto rischio-beneficio degli ARB e rischio di cancro. rimane positivo. La valutazione era stata formalmente richiesta dall'AIFA a seguito della pubblicazione di una metanalisi che mostrava un piccolo aumento del rischio di nuovi casi di cancro (in particolare cancro polmonare) associati ad ARB quando comparati con placebo ed altri farmaci cardiovascolari (7,2% versus 6%). Il Comitato dell'Agenzia Europea dei Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha rivalutato tutti i dati disponibili (inclusa la metanalisi) sul rischio di insorgenza di nuove neoplasie in pazienti che assumevano ARB ed ha concluso che l'evidenza non supporta alcun aumento del rischio di cancro in pazienti che usano questi medicinali. Come avviene per ogni altro farmaco in commercio in Europa, l'EMA continuerà tuttavia a monitorare la sicurezza d'uso degli ARB.*

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 Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
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 nella redazione 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.
