

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Trattamento di mantenimento con pemetrexed versus placebo in associazione alla migliore terapia di supporto nel cancro al polmone non a piccole cellule: uno studio di fase 3, randomizzato in doppio cieco.

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/101405> 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 47 del 15.11.2009

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

- **Darbepoetina alfa in pazienti con diabete di tipo 2 e insufficienza renale cronica: lo studio TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*)**
- **Mortalità in pazienti con trapianto renale trattati con eritropoietine per incrementare la concentrazione di emoglobina: uno studio di coorte**
- **Rischio di fratture da glitazoni: uno studio “self-controlled case-series ”**
- **Effetto della somministrazione profilattica di paracetamolo al momento della vaccinazione sulle reazioni febbrili e sulla risposta anticorpale nei bambini: due RCT in aperto**
- **Antibiotico profilassi e infezioni urinarie ricorrenti nei bambini: studio PRIVENT (*Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts*)**
- **Reporting dei dati di sicurezza di RCT pubblicati**
- **Antidepressivi ed esiti cardiovascolari in pazienti senza rischio cardiovascolare noto**
- **Rischio cardiometabolico degli antipsicotici di seconda generazione in bambini e adolescenti *naïve***
- **Trattamento di mantenimento con pemetrexed versus placebo in associazione alla migliore terapia di supporto nel cancro al polmone non a piccole cellule: uno studio di fase 3, randomizzato in doppio cieco**

Darbepoetina alfa in pazienti con diabete di tipo 2 e insufficienza renale cronica: lo studio TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy)

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

L'anemia è associata ad aumento del rischio di eventi cardiovascolari e renali, soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 2 ed insufficienza renale cronica.

Lo studio TREAT è stato condotto per verificare l'ipotesi che l'aumento dei livelli di emoglobina (Hb) a seguito dell'impiego di darbepoetina alfa possa ridurre la mortalità, gli eventi cardiovascolari e l'insufficienza renale all'ultimo stadio in pazienti anemici con diabete di tipo 2, insufficienza renale cronica che non richiede dialisi.

Lo studio TREAT è un trial clinico randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 623 centri dislocati in 24 paesi.

Nel periodo compreso tra il 25 agosto 2004 ed il 4 dicembre 2007, sono stati arruolati pazienti con diabete di tipo 2, insufficienza renale cronica (VFG 20-60 ml/minuto per 1,73 m² di area di superficie corporea), anemia (Hb ≤11 g/dL) ed una saturazione di transferrina ≥15%. I criteri di esclusione comprendevano: ipertensione non controllata, pregresso o imminente trapianto renale; uso corrente di antibiotici per via ev, chemioterapici o radioterapia; cancro (eccetto carcinomi cutanei a cellule basali o a cellule squamose); infezione da HIV; sanguinamenti; patologie ematologiche; gravidanza. Sono stati inoltre esclusi i pazienti che avessero avuto in precedenza eventi cardiovascolari o convulsioni da grande male, che fossero stati sottoposti a interventi chirurgici maggiori o trattati con agenti stimolanti l'eritropoiesi nelle 12 settimane precedenti la randomizzazione.

Gli end point primari di tipo composito comprendevano la mortalità da qualsiasi causa o un evento cardiovascolare (infarto del miocardio non fatale, insufficienza cardiaca congestizia, stroke o ospedalizzazione per ischemia cardiaca) e la mortalità o l'insufficienza renale all'ultimo stadio.

Le misure di esito secondarie includevano il tempo fino al decesso, la morte per cause cardiovascolari, ed i singoli componenti degli outcome primari compositi, come anche la velocità di declino della VFG stimata, i cambiamenti negli esiti riportati per i pazienti alla settimana 25.

I pazienti sono stati randomizzati a darbepoetina alfa con l'intento di raggiungere livelli di Hb intorno a 13g/dL o a placebo. Anche i pazienti randomizzati a placebo avrebbero ricevuto il farmaco se durante il trial i loro valori di Hb fossero scesi al di sotto di 9 g/dL.

Su un totale di 4038 pazienti reclutati, 2012 erano stati assegnati al trattamento con darbepoetina alfa e 2026 a placebo. Lo studio è stato completato il 28 marzo 2009 e la durata mediana del follow-up è stata di 29,1 mesi.

L'età media dei pazienti era di 68 anni ed il 57,3% era di sesso femminile. Il 65,4% aveva una storia di patologie cardiovascolari, con percentuali sovrapponibili di pazienti in ciascun gruppo per pregresse patologie coronariche, stroke, patologia arteriosa periferica ed infarto miocardico. Esisteva una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi relativamente alla storia di insufficienza cardiaca (31,5% nel gruppo dei trattati con darbepoetina alfa vs 35,2% nel gruppo placebo; p=0,01).

A 3 mesi dalla fine del trattamento, i livelli mediani di Hb erano di 12,5 g/dL nel gruppo con darbepoetina e di 10,6 g/dL nel gruppo placebo (p<0,001). Durante lo studio, il 46% dei pazienti randomizzati a placebo aveva ricevuto almeno una dose di darbepoetina alfa. Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi nell'assunzione di ferro per via orale, mentre la percentuale dei trattati con ferro per via endovenosa era superiore nel gruppo placebo (p<0,001). Le trasfusioni di eritrociti sono state effettuate in 297 pazienti randomizzati a darbepoetina vs 496 del placebo (HR 0,56; IC 95%0,49-0,65 p<0,001).

Il **primo outcome primario** composito cardiovascolare (mortalità o evento cardiovascolare non fatale) si è verificato nel 31,4% del braccio darbepoetina vs il 29,7% del gruppo placebo (HR 1,05; 95% CI 0,94-1,17, p=0,41).

Non sono state individuate differenze significative tra i gruppi per il tempo della prima insorgenza delle seguenti misure di esito considerate singolarmente: morte da tutte le cause, insufficienza cardiaca congestizia fatale o non fatale, infarto miocardico fatale o non fatale, ospedalizzazione per ischemia miocardica.

Lo stroke, fatale e non, si è manifestato nel 5% dei trattati con darbepoetina vs il 2,6% del placebo (HR 1,92, 1,38-2,68; p<0,001). Le procedure di rivascolarizzazione cardiaca sono state effettuate meno frequentemente nei pazienti trattati che in quelli assegnati a placebo (4,2% vs 5,8%; HR 0,71, 0,54-0,94; p=0,02).

Il **secondo end point primario** (evento fatale o insufficienza renale all'ultimo stadio) è stato riportato nel 32,4% dei pazienti in trattamento attivo vs il 30,5% del gruppo placebo (HR 1,06; 0,95-1,19, p=0,29).

L'insufficienza renale all'ultimo stadio si è verificata nel 16,8% dei pazienti nel gruppo con darbepoetina vs il 16,3% del gruppo placebo, con nessuna differenza significativa. Stratificando i gruppi per storia di patologie cardiovascolari e proteinuria marcata non sono stati evidenziati effetti significativi di interazione sul secondo outcome composito.

Il miglioramento della “fatigue” riportata dai pazienti è stato solo modesto tra i trattati con il farmaco rispetto al placebo. La pressione sanguigna diastolica era più alta nel gruppo dei trattati rispetto al gruppo placebo (73 vs 71 mmHg; p<0,001).

Relativamente agli eventi avversi, l'ipertensione si è verificata in 491 trattati ed in 446 pazienti assegnati a placebo (p=0,07). Le convulsioni sono state descritte in 9 soggetti che assumevano darbepoetina e in 4 nel gruppo placebo. Non è stato registrato nessun caso di aplasia eritroide pura anticorpo-mediata. Gli eventi tromboembolici venosi sono stati più frequenti nel gruppo con darbepoetina rispetto al placebo (41 vs 23 pazienti; p=0,02), così come gli eventi tromboembolici arteriosi (178 vs 144 pazienti; p=0,04).

Non sono state evidenziate differenze significative nel numero dei pazienti colpiti da neoplasie. In totale, sono stati registrati 39 decessi correlati a cancro nei trattati con darbepoetina e 25 nel gruppo placebo (p=0,08). Tra i pazienti con storia di patologie neoplastiche, sono pervenute 60 morti da tutte le cause tra i 188 pazienti assegnati a darbepoetina alfa e 37 morti tra i 160 pazienti con placebo (p=0,13).

I risultati del presente RCT forniscono dati a lungo termine sull'utilizzo delle epoetine in pazienti con diabete, insufficienza renale cronica ed anemia moderata. Uno dei limiti dello studio consiste nel fatto che questi risultati potrebbero non essere applicabili ad altre popolazioni. È possibile che nuove strategie di dosaggio possano ridurre il rischio di stroke a fronte dei modesti benefici del trattamento.

L'impiego di darbepoetina alfa in pazienti diabetici, con insufficienza renale cronica non dializzati ed anemia moderata non ha ridotto i due end point coprimari (mortalità e eventi cardiovascolari; mortalità e eventi renali) ed è stato associato ad un aumento del rischio di stroke.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea alcuni fattori di confondimento presenti nello studio TREAT per ciò che concerne le caratteristiche basali dei pazienti. In particolare, la procedura di randomizzazione ha generato uno sbilanciamento significativo tra i due gruppi relativamente alla storia di patologie cardiovascolari, soprattutto insufficienza cardiaca.

A fronte dell'aumentato rischio di stroke, è stato evidenziato un lieve miglioramento di alcuni indicatori di qualità di vita dei pazienti trattati con darbepoetina. Tra gli outcome secondari, sono di

interesse anche i dati ricavati sul ridotto numero di procedure di rivascolarizzazione cardiovascolare e le differenze riscontrate sulla velocità di filtrazione glomerulare. Infine, un fattore che potrebbe aver alterato i risultati è la somministrazione di ferro per via endovenosa, più elevata nel gruppo placebo.

Sarebbe necessario quindi eseguire in futuro analisi sugli outcome secondari, inclusi quelli correlati alla qualità di vita e sui diversi sottogruppi di pazienti.

Parole chiave: darbepoetina alfa, insufficienza renale cronica, diabete, RCT.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla AMGEN ed alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da svariate ditte farmaceutiche. L'autore dell'editoriale non riporta potenziali conflitti di interesse.

Riferimenti bibliografici

Pfeffer MA et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 10.1056/nejmoa0907845.

Marsden PA. Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease -- Strategies Based on Evidence. *N Engl J Med*. 2009; 10.1056/NEJMe0909664.

Mortalità in pazienti con trapianto renale trattati con eritropoietine per incrementare la concentrazione di emoglobina: uno studio di coorte

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Secondo lo studio TRESAM (Transplant European Survey on Anemia Management, *Vanrenterghem Y et al. Am J Transplant* 2003; 3: 835-45), che ha analizzato i dati provenienti da 72 centri trapianto in 16 paesi, il 38.6% dei pazienti che hanno subito un trapianto renale sono anemici (emoglobina sierica ≤ 120 g/l nelle donne e ≤ 130 g/l negli uomini). Un paziente su cinque risulta gravemente anemico (emoglobina ≤ 100 g/L nelle donne e ≤ 110 g/l negli uomini) e riceve eritropoietine.

Due studi condotti in pazienti con insufficienza renale cronica avanzata trattati con eritropoietina hanno dimostrato l'aumento della mortalità e del tasso di eventi cardiovascolari (*Singh AK et al. N Engl J Med* 2006;355:2085-98; *Drueke TB et al. N Engl J Med* 2006;355:2071-84).

L'obiettivo dello studio era determinare se l'aumento delle concentrazioni di emoglobina in seguito all'impiego di eritropoietina era associato ad un incremento della mortalità in pazienti con trapianto renale.

Questo studio, di coorte di tipo retrospettivo, è stato condotto utilizzando i dati del Registro Austriaco di Dialisi e Trapianti (OEDTR) e del database di Eurotrapianti relativi a pazienti che avevano ricevuto un allotrapianto renale tra il 1 gennaio 1992 e il 30 settembre 2004 e per i quali era stata registrata una sopravvivenza di almeno 3 mesi.

La popolazione in studio comprendeva 1794 pazienti e un pari numero di trapianti, poichè è stato preso in considerazione solo il primo trapianto. Quasi nessun paziente aveva ricevuto trattamenti con eritropoietina precedenti la data di reclutamento (1992). Sono state selezionate e valutate le seguenti variabili: stato di dialisi, patologie cerebrovascolari, patologie vascolari periferiche, coronaropatia, insufficienza cardiaca, concentrazione di colesterolo, tipo di regime immunosoppressivo, condizione di diabete, età al trapianto, tempo di ischemia da freddo.

Gli outcome erano il tempo di sopravvivenza e le concentrazioni di emoglobina in seguito alla somministrazione di eritropoietina. Il tempo di sopravvivenza era definito come il periodo

compreso tra il primo trapianto renale e il momento del decesso o tra il secondo trapianto renale e la fine dello studio (31 dicembre 2004); solo il decesso veniva considerato come evento.

Il follow-up medio è stato di 5,6 anni. Nel corso dello studio è stato registrato un incremento della prevalenza d'uso dell'eritropoietina dal 12% nel 1992 al 28% del 2001, mentre in seguito è rimasta costante.

Durante il follow-up, sono deceduti 345 pazienti su 1794, di cui 59 entro i 3 mesi successivi al trapianto.

L'analisi di Kaplan-Meier non aggiustata, ha mostrato un tasso più elevato di mortalità nei pazienti trattati con eritropoietina, nei quali la sopravvivenza a 10 anni è stata del 57% rispetto al 78% nei non trattati ($p < 0.001$). Il tasso assoluto totale di mortalità è stato 5.4 per 100 persone-anno per i trattati con eritropoietina e 2.6 per i non trattati.

Il tasso di mortalità per patologie cardiovascolari, tumori ed infezioni è risultato maggiore tra i trattati con eritropoietine rispetto ai non trattati (1.4 vs 0.8 eventi per 100 persone-anno, per gli eventi cardiovascolari, 0.4 vs 0.3 per i tumori, 1.7 vs 0.7 per le infezioni).

Dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento (indicazione, comorbidità, coprescrizioni, dati di laboratorio), le concentrazioni di emoglobina >125 g/l erano associate ad un'augmentata mortalità nei pazienti trattati (HR 2,8, CI 95% 1.0-7.9, per il confronto concentrazione di emoglobina 140 vs 125 g/l), ma non in quelli non trattati (HR 0.7; 0.4-1.5).

Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa per la mortalità con concentrazioni di emoglobina fino a circa 147 g/l. In corrispondenza di concentrazioni di emoglobina maggiori (155 g/l) i pazienti trattati con eritropoietina hanno mostrato una mortalità significativamente maggiore (HR 4,7; 1,4-16,2) rispetto ai non trattati (HR 0,7; 0,3-1,6).

Lo studio presenta una serie di limiti tra cui: valutazione dei fattori di confondimento effettuata utilizzando tecniche quali un algoritmo di selezione mirata, impossibilità di confermare una relazione causale, mancanza di informazioni relative ai dosaggi di eritropoietina utilizzati, disponibilità di alcuni dati solo su base annuale.

I risultati dello studio indicano che in pazienti con trapianto renale l'incremento dei valori di emoglobina al di sopra di 125 g/l mediante la somministrazione di eritropoietine è associato ad un aumento della mortalità. L'aumento della mortalità diventa significativo con concentrazioni di emoglobina >140 g/l.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: eritropoietine, mortalità, insufficienza renale cronica/trapianto renale.

Riferimento bibliografico

Georg Heinze et al. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. BMJ 2009; 339: b4018.

Rischio di fratture da glitazoni: uno studio "self-controlled case-series"

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Alcuni studi hanno suggerito un'associazione tra glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone) ed aumento del rischio di fratture, soprattutto nelle donne, a livello del braccio, del polso, della mano o del

piede: pattern di rischio non facilmente spiegabile (vedi "SIF-Farmaci in evidenza" n. 43 del 15-09-2009, n. 28 del 15-01-2009, n. 14 del 15-05-2008).

Per stabilire il rischio di fratture associato all'uso di glitazoni è stato condotto uno studio con disegno self-controlled case-series,, che ha confrontato l'incidenza di fratture durante periodi di esposizione e di non esposizione ai glitazoni, utilizzando i dati dello United Kingdom General Practice Research Database (GPRD), che contiene informazioni relative a più di 6 milioni di pazienti britannici. È stato scelto questo approccio per eliminare il potenziale effetto di confondimento (tipico degli studi di coorte e caso-controllo) legato a caratteristiche dei singoli che possono variare da soggetto a soggetto.

Tra i pazienti registrati nel GPRD fino al 4 aprile 2007 sono stati selezionati i soggetti che avevano una diagnosi di frattura e una prima prescrizione di glitazoni riportata almeno 12 mesi dopo la loro registrazione nel database. Per ogni partecipante sono stati identificate: tutte le prescrizioni di glitazoni, durata dell'esposizione, sede delle fratture (caviglia, braccio, torace/costole, volto, piede, mano, anca, gamba, bacino, spalla, cranio, polso, colonna vertebrale, sedi multiple, sede non nota).

In questo studio si è cercato di stabilire, oltre all'impatto dell'esposizione a glitazoni sulla possibilità di fratture, eventuali differenze in base a sesso, tipo di molecola, durata di esposizione ed effetto su determinate sedi di fratture (braccio, polso, mano, piede, anca e colonna vertebrale).

Per validare ulteriormente i risultati, è stata anche valutata l'associazione tra sulfaniluree e fratture.

Sono stati identificati 1819 pazienti presenti nel GPRD con almeno una prescrizione di glitazoni ed una diagnosi di frattura. Di questi, a 1356 era stato prescritto solo rosigitazone, a 389 solo pioglitazone ed ai rimanenti 74 entrambi i farmaci (in tempi diversi); il 54% erano donne e l'età media al momento della prima prescrizione di glitazoni era 57,9 anni per gli uomini e 65,4 per le donne.

La durata media di osservazione prima dell'uso di glitazoni era 9,5 anni, mentre la durata media dell'esposizione a questi farmaci è stata di 2,3 anni.

Fratture a carico di braccio, piede, polso o mano sono state registrate in 905 pazienti, a livello dell'anca in 150 e della colonna vertebrale in 66, mentre gli altri 733 pazienti avevano subito fratture in altre sedi. I pazienti con fratture dell'anca e della colonna vertebrale erano tendenzialmente più anziani al momento della prima prescrizione di glitazoni (età media rispettivamente di 70,5 anni e 65,6 anni)

Per quanto riguarda le fratture multiple, 283 (16%), 64 (4%) e 25 (1%) pazienti avevano avuto rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 fratture.

Dal confronto tra i periodi di esposizione e di non esposizione alla terapia, il rate ratio grezzo per fratture a qualsiasi livello era 1,70 (IC 95% 1,53-1,88), dato che però non teneva conto del fatto che ciascun partecipante era più anziano durante il periodo di esposizione. Dopo aggiustamento per età il rate ratio risultava di 1,43 (1,25-1,62).

Non sono state riscontrate differenze per sesso: il rate ratio aggiustato per età per tutti i tipi di fratture nei pazienti trattati con glitazoni era 1,42 (1,20-1,69) per le donne e 1,44 (1,18-1,77) per gli uomini.

A seguito di stratificazione per durata d'uso dei farmaci, il rate ratio aumentava da 1,26 (1,07-1,47) del primo anno a 2,00 (1,48-2,70) dopo 4-7 anni.

Per quanto riguarda la sede della frattura, il rate ratio era 1,28 (1,05-1,56) per braccio, polso, mano o piede; 2,09 (1,29-3,40) per l'anca e 2,72 (1,29-5,73) per la colonna vertebrale (senza che si rilevassero differenze di genere).

Nei pazienti trattati con rosigitazone, il rate ratio per qualsiasi tipo di frattura era 1,49 (1,28-1,74), mentre per i trattati con pioglitazone era 1,26 (0,95-1,68), con risultati simili se si consideravano le fratture in sedi specifiche.

Questo tipo di analisi può comportare un bias se il periodo di follow up era ridotto in un numero considerevole di casi; per ovviare a questo è stata condotta un'analisi di sensibilità escludendo i pazienti deceduti durante il periodo di osservazione (n=155).

In questo sottogruppo, il rate ratio era 1,39 (1,21-1,59) per le fratture di qualsiasi tipo, con risultati molto simili in caso di fratture in sedi specifiche. Sono state condotte anche altre analisi di sensibilità, senza tuttavia alterare i risultati ottenuti.

L'analisi self-controlled case-series è stata ripetuta usando la stessa popolazione, ma misurando l'associazione tra sulfaniluree e fratture, identificando 694 pazienti con un rate ratio per fratture in pazienti trattati con sulfaniluree pari a 0,84 (0,66-1,08), senza variazioni anche dopo un'esposizione prolungata (fino a 7 anni).

Questo studio ha rilevato un aumento del rischio di fratture negli utilizzatori di glitazoni, rischio applicabile sia agli uomini che alle donne e relativo a diverse sedi ossee; il rischio può aumentare con la durata di esposizione fino a 7 anni.

Non sono state riscontrate differenze nel rischio stimato tra pioglitazone e rosiglitazone.

I punti di forza di questo studio risiedono, oltre che nel disegno che limita gli effetti di confondimento, anche nell'utilizzo del GRPD che, essendo rappresentativo della popolazione britannica, aumenta la generalizzabilità dei risultati ottenuti.

Per essere certi che i dati diagnostici considerati fossero realmente incidenti e non relativi a diagnosi precedenti, sono state escluse tutte le fratture occorse a distanza di 6 mesi da una precedente frattura nella stessa sede. Questo potrebbe aver portato ad una sovrastima del numero di fratture incidenti, smentita però da un'analisi di sensibilità che ha considerato solo la prima diagnosi di frattura registrata.

La scelta del periodo di osservazione potrebbe aver influenzato i risultati; infatti la pubblicazione del trial ADOPT (*Kahn SE et al. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43*), che per primo ha segnalato un possibile rischio di fratture con rosiglitazone, potrebbe aver cambiato l'atteggiamento prescrittivo. Tuttavia, se si limita l'analisi al periodo precedente la pubblicazione dell'ADOPT, i risultati dello studio case-series non si modificano sostanzialmente; lo stesso dicasi se si avvia l'analisi a partire dal 2000, anno di immissione in commercio di questi farmaci.

Il rischio identificato sembra non essere specifico in termini di genere e sede della frattura, a differenza di quanto riportato dai trial che invece hanno riscontrato un rischio maggiore nelle donne e per le fratture a carico di mano, braccio, polso e piede. Tuttavia, queste differenze potrebbero essere dovute alla mancata capacità da parte dei trial di rilevare le fratture in sedi meno frequenti o negli uomini che, di solito, hanno un rischio più basso rispetto alle donne.

Nell'Editors' Summary di questo lavoro, si sottolinea come i risultati non provino che i glitazoni causino frattura perché è possibile che esistano delle caratteristiche non note che incidono sulla possibilità di frattura. L'accuratezza dei risultati dipende anche dalla qualità dei dati del GPRD. Tuttavia questi risultati concordano con quelli di trial clinici e studi osservazionali, suggerendo che siano rappresentativi di un reale effetto dei glitazoni.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Wellcome Trust. Due degli autori sono consulenti per una ditta farmaceutica produttrice di glitazoni.

Parole chiave: glitazoni, fratture, studio self-controlled case-series.

Riferimenti bibliografici

Douglas IJ et al. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *Plos Med* 2009; 6: e1000154. doi:10.1371/journal.pmed.1000154.

Effetto della somministrazione profilattica di paracetamolo al momento della vaccinazione sulle reazioni febbrili e sulla risposta anticorpale nei bambini: due RCT in aperto

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

La febbre che si manifesta in seguito ad una vaccinazione è un evento ben documentato. Sebbene sia una condizione benigna, la febbre post vaccinale è sempre motivo di allerta per i genitori e per gli operatori sanitari e questo si traduce in un aumento del numero di visite mediche, esami di laboratorio ed il rinvio di ulteriori vaccinazioni.

La somministrazione di farmaci antipiretici in via profilattica è diventata una pratica di routine, ma le evidenze a supporto di questo approccio sono scarse. L'intensità della febbre inoltre non sembra essere correlata con l'insorgenza di convulsioni e gli antipiretici sono inefficaci nel prevenire le convulsioni febbrili nei bambini a rischio.

In questo lavoro è stato valutato l'effetto della somministrazione profilattica di paracetamolo al momento della vaccinazione e nelle 24 ore successive sul tasso di reazioni febbrili e la risposta alla vaccinazione con vaccino coniugato deca-valente anti pneumococcico e Haemophilus influenzae non tipizzabile (PHiD-CV) co-somministrato con l'esavalente difterite-tetano-pertosse, epatite B, poliovirus (tipo 1, 2 e 3), H. influenzae tipo b (DTPa-HBV-IPV/Hib) e anti-rotavirus (HRV), seguito da una dose di richiamo PHiD-CV più DTPa-HBV-IPV/Hib.

Sono stati condotti 2 RCT di fase III consecutivi (18 settembre 2006-10 aprile 2007 e 2 luglio 2007-1 aprile 2008; vaccinazione primaria e di richiamo), in aperto, multicentrici in cui sono stati arruolati bambini sani di età compresa tra 9-16 settimane al momento della prima dose e 12-15 mesi al momento del richiamo.

Sono stati esclusi neonati in terapia antipiretica per motivi estranei allo studio, con controindicazioni per il paracetamolo o precedentemente vaccinati contro PHiD-CV DTPa-HBV-IPV/Hib e HRV.

In entrambi gli studi, l'end point primario era la riduzione della febbre $\leq 38^{\circ}\text{C}$ nei 3 giorni successivi alla somministrazione di paracetamolo o di nessuna profilassi. L'obiettivo secondario era l'analisi della immunogenicità in tutta la popolazione secondo analisi per-protocol.

A tutti i bambini sono state somministrate dosi di vaccino PHiD-CV DTPa-HBV-IPV/Hib 3, 4 e 5 mesi di età e di HRV a 3 e 4 mesi. I bambini sono stati randomizzati a ricevere 3 dosi di paracetamolo ogni 6-8 ore nelle prime 24 ore dopo ogni dose di vaccino o a nessun trattamento.

Le dosi di richiamo contro PHiD-CV, DTPa-HBV-IPV/Hib con o senza terapia antipiretica profilattica sono state somministrate tra i 12 ei 15 mesi di età; la randomizzazione originale è stata mantenuta.

Una volta disponibili i risultati di immunogenicità sulla vaccinazione primaria, la somministrazione profilattica di paracetamolo al momento della vaccinazione di richiamo è stata interrotta mediante modifica al protocollo degli studi.

Per la vaccinazione primaria sono stati arruolati 459 bambini mentre per quella di richiamo 414. L'età media della coorte dei vaccinati al momento della prima dose era 12,3 settimane, il peso medio 5,9 kg e il 49% di sesso femminile. L'età media al momento del richiamo era di 12,7 mesi, il peso medio 10,0 kg. La dose giornaliera totale di paracetamolo è stata tra 40-50 mg/kg dopo ogni dose di vaccino.

Una temperatura elevata ($> 39,5^{\circ}\text{C}$) è risultata un evento non comune in entrambi gli studi (dopo vaccinazione primaria: $<1\%$ nel gruppo paracetamolo vs 1% nel gruppo non trattato; dopo il richiamo: 2% vs 1%).

Per quanto riguarda l'end point primario, la percentuale di bambini con febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ è stata significativamente più bassa nel gruppo in trattamento profilattico con paracetamolo (dopo la

vaccinazione primaria: 42% dei trattati vs 66% dei non trattati; dopo la vaccinazione di richiamo: 36% vs 58%).

Dopo la vaccinazione primaria, nel gruppo paracetamolo si è registrata una frequenza inferiore di eventi avversi (ad eccezione di vomito e diarrea) e dopo la dose di richiamo una minore incidenza di dolore e irritazione. Non sono stati riportati casi di convulsioni febbrili durante l'intero periodo di follow up.

Dopo la vaccinazione primaria, almeno il 96% dei bambini aveva concentrazioni di anticorpi sieroprotettivi contro H. Influenzae di tipo b, difterite, tetano, epatite B, i tre antigeni della pertosse e tutti i bambini erano sieropositivi per il poliovirus di tipo 1, 2 e 3. Tuttavia, nel gruppo in trattamento profilattico, sono stati registrati tassi minori di sieroprotezione contro H. Influenzae tipo b e minori concentrazioni anticorpali contro H. Influenzae di tipo b, difterite, tetano e pertosse. I tassi di sieroconversione e le concentrazioni anticorpali contro il rotavirus erano all'interno degli stessi range in entrambi i gruppi.

È stata condotta un'analisi post-hoc per valutare se le minori risposte anticorpali osservate nel gruppo in profilassi con paracetamolo fossero un effetto diretto del paracetamolo o un effetto indiretto della riduzione della febbre. È emerso che la febbre aveva un piccolo effetto sulle risposte al vaccino in un dato gruppo dello studio; di contro, la profilassi con paracetamolo ha mostrato lo stesso effetto per i bambini con e senza febbre.

L'effetto del trattamento profilattico con paracetamolo effettuato al momento della vaccinazione primaria persisteva anche dopo la vaccinazione di richiamo, senza alcuna indicazione che la mancata somministrazione di paracetamolo al momento del richiamo migliorasse la risposta anticorpale nei bambini che erano stati trattati durante la vaccinazione primaria.

Dopo la vaccinazione di richiamo, per ogni sierotipo del vaccino, almeno il 95,7% dei bambini ha raggiunto concentrazioni anticorpali antipneumococco $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ a 1 mese; anche se le concentrazioni anticorpali dopo il richiamo rimanevano significativamente più basse nel gruppo in profilassi (per tutti i sierotipi a parte 19F).

Un mese dopo il richiamo, almeno il 96,2% dei bambini in ogni gruppo aveva anticorpi sieroprotettivi o era sieropositivo contro gli antigeni DTPa-HBV-IPV/Hib. L'entità della risposta al richiamo (aumento delle concentrazioni anticorpali da pre- a post- richiamo) non si è modificata nel gruppo paracetamolo. Un mese dopo il richiamo nei 2 gruppi le concentrazioni anticorpali erano simili per tutti gli antigeni, tranne il tetano.

Il trattamento profilattico con paracetamolo ha ridotto significativamente le reazioni febbrili, il dolore al sito di iniezione ma ha ridotto significativamente la risposta anticorpale alla vaccinazione, indipendentemente dall'effetto sulla febbre.

La profilassi con antipiretici al momento della vaccinazione non dovrebbe essere eseguita di routine, ma seguire un'attenta valutazione rischio-beneficio.

L'editoriale di accompagnamento allo studio ne sottolinea l'importanza dei risultati, considerata la diffusione mondiale delle campagne vaccinali e della pratica clinica attuale che vede in numerosi Paesi l'impiego profilattico del paracetamolo al momento della vaccinazione.

Si sofferma sull'analisi dei meccanismi biologici alla base dei dati emersi e lancia uno spunto per un futuro studio: valutare la risposta anticorpale post-immunizzazione in una popolazione trattata con ibuprofene (essendo questo un inibitore della COX-2 più potente del paracetamolo e con una maggiore attività antinfiammatoria).

La questione più importante per la salute pubblica è la misura in cui il paracetamolo potrebbe ridurre la protezione nella popolazione generale, soprattutto per H. Influenzae e pneumococco, per cui sono necessarie concentrazioni anticorpali più elevate e per la pertosse, che è la malattia prevenibile tramite vaccinazione attualmente peggio controllata.

Conflitto di interesse: lo studio è stato in parte finanziato da GalaxoSmithKline Biologicals. Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: paracetamolo, vaccinazioni pediatriche, RCT.

Riferimenti bibliografici

Prymula R. et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339–50.

Chen RT et al. The yin and yang of paracetamol and paediatric immunisations. *Lancet* 2009; 374: 1305-06.

Antibiotico profilassi e infezioni urinarie ricorrenti nei bambini: studio PRIVENT (Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'uso profilattico a lungo termine di antibiotici a basso dosaggio per le infezioni delle vie urinarie (UTI), associate o meno a reflusso vescico-ureterale è ampiamente diffuso nei bambini, ma è altrettanto messo in discussione a causa della mancanza di RCT vs placebo, sufficientemente potenti e ben progettati.

Lo studio PRIVENT randomizzato, placebo controllato e in doppio cieco, ha valutato se l'uso a lungo termine di basse dosi di antibiotico previene UTI recidivanti nei bambini.

Tra il 1998 e il 2007, in 4 centri australiani, sono stati reclutati i bambini, dalla nascita fino a 18 anni, con almeno una precedente UTI sintomatica (microbiologicamente comprovata). I bambini con reflusso vescico-ureterale di qualsiasi grado e con infezioni recidivanti erano potenzialmente eleggibili. Sono stati esclusi i bambini con riconosciute cause predisponenti, di natura neurologica, scheletrica o urologica, e con note controindicazioni al trimetoprim-sulfametossazolo.

I bambini, che avevano completato un breve ciclo di trattamento (run-in di 2 settimane in singolo cieco con lo stesso antibiotico), erano stati sottoposti a diagnosi per immagini delle vie urinarie (solo se raccomandata), erano asintomatici prima del reclutamento, sono stati randomizzati a trimetoprim-sulfametossazolo (2 mg+10 mg per kg/die o 0,25 ml/kg/die di sospensione) o a placebo per 1 anno o fino allo sviluppo di UTI sintomatica. I bambini sono stati visitati ad intervalli trimestrali: ad ogni visita sono stati misurati peso, altezza e pressione sanguigna, è stata valutata l'aderenza alla terapia e sono stati accertati gli outcome primari e secondari, tramite i dati del diario del paziente e della cartella clinica.

L'outcome primario era la diagnosi di UTI sintomatica entro 12 mesi, nel qual caso il farmaco veniva interrotto e il bambino passava alle cure del proprio medico (MMG o pediatra).

Gli outcome secondari erano UTI con febbre (>38°C), ricovero ospedaliero per UTI o per altre cause, antibioticoterapia per altre patologie, deterioramento della scintigrafia corticale a 12 mesi e UTI dovuta all'antibiotico resistenza (outcome aggiunto in fase di revisione editoriale).

Sul totale dei 576 pazienti randomizzati (64% bambine; età media 14 mesi; 42% con reflusso vescico-ureterale diagnosticato; 71% arruolati dopo una prima diagnosi di UTI), il 2% è stato perso al follow-up (n=4 del gruppo attivo, n=8 del gruppo placebo). Le ragioni principali per le quali non si è raggiunto il numero del campione stimato per una potenza dello studio pari a 80% (n=780, unico potenziale limite dello studio) comprendevano: ineleggibilità, mancanza del consenso ed esclusione dopo il periodo di run-in. L'agente patogeno è stato E.coli per circa l'87% delle infezioni

sviluppate da entrambi i gruppi, mentre nel 15% si trattava di patogeni trimetoprim-sulfametossazolo resistenti.

L'UTI è stata diagnosticata nel 13% dei bambini del gruppo in trattamento attivo e nel 19% del gruppo placebo (HR 0,61; 95% CI 0,40-0,93; p=0,02). Il NNT era 14.

Per quanto riguarda gli esiti secondari, l'UTI associata a febbre si è manifestata nel 7% dei bambini nel gruppo attivo vs il 13% nel gruppo placebo (HR 0,49; 0,28-0,86; p=0,01). La frequenza degli altri esiti secondari - febbre con ospedalizzazione, reazioni avverse, uso di altri antibiotici e risultati anomali delle ecografie del rene - era numericamente, ma non significativamente, più bassa nel gruppo attivo rispetto al placebo, ad eccezione di UTI causata da patogeni trimetoprim-sulfametossazolo resistenti, più alta nel gruppo attivo.

L'effetto profilattico dell'antibiotico su UTI e UTI febbrile non variava significativamente dopo aver stratificato per diverse variabili: età, sesso, grado del reflusso, infezioni urinarie precedenti, suscettibilità del patogeno a trimetoprim-sulfametossazolo.

Il trattamento a lungo termine e a basse dosi di trimetoprim-sulfametossazolo è stato associato ad una modesta riduzione del numero e del rischio assoluto di UTI sintomatiche nei bambini predisposti.

L'efficacia dell'antibioticoterapia sembra essere maggiore nei primi 6 mesi di trattamento. Un uso prolungato dell'antibiotico sembra aumentare il rischio di UTI sintomatica causata da patogeni trimetoprim-sulfametossazolo resistenti.

L'uso profilattico di trimetoprim-sulfametossazolo andrebbe considerato, quindi, soltanto per i bambini ad alto rischio di UTI e non andrebbe raccomandato nella pratica clinica quotidiana.

Come sottolineato dall'editoriale di accompagnamento, lo studio è adeguatamente potente e ben progettato rispetto a recenti trial di minori dimensioni dai quali non era emerso nessun beneficio della profilassi antibiotica, suscitando scetticismo tra i clinici sul suo ruolo e richiedendo la necessità di valutare i bambini con UTI recidivanti per il reflusso vescico-ureterale. Tuttavia, lo studio PRIVENT non ha differenziato significativamente l'efficacia del trattamento tra i bambini con e senza reflusso.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: UTI recidivanti, trimetoprim-sulfametossazolo, RCT.

Riferimento bibliografico

Craig J et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med 2009; 361: 1748-59.

Hoberman A, Keren R. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in children. N. Engl. J. Med. 2009; 361:1804-6.

Reporting dei dati di sicurezza di RCT pubblicati

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Per stimare il rapporto rischio/beneficio di un trattamento, le informazioni relative alla sicurezza sono importanti quanto quelle sull'efficacia. Tuttavia, i trial clinici pubblicati, di solito, enfatizzano i risultati relativi all'efficacia, soprattutto quando sono statisticamente significativi.

Una precedente revisione (Ioannidis JP, Lau J. *JAMA* 2001; 285: 437-43) ha evidenziato che i risultati sulla sicurezza non sono riportati in modo adeguato, determinando così un'errata interpretazione degli interventi valutati.

Inoltre, per migliorare la qualità della presentazione dei dati sulla safety negli RCT, sono state realizzate diverse linee guida, tra cui l'estensione delle CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials; Altman DG et al. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94; Moher D et al. *Ann Intern Med* 2001; 134: 657-62; Ioannidis JP et al. *Ann Intern Med* 2004; 141: 781-8).

L'obiettivo di questa revisione sistematica è stato quello di valutare in che misura sono stati riportati i risultati sugli eventi avversi negli RCT pubblicati nel periodo 2006-2007 (ricerca in MEDLINE) in 6 riviste generaliste: *New Engl J Med*, *Lancet*, *JAMA*, *BMJ*, *Ann Intern Med* e *PLoS Medicine*. La ricerca è stata limitata a queste riviste perché un elevato impact factor in genere viene considerato un buon fattore predittivo di qualità metodologica e di presentazione dei risultati.

Gli articoli sono stati inclusi se erano RCT con due bracci paralleli. Sono stati esclusi gli studi osservazionali (studi di coorte e caso-controllo), i case report, gli editoriali, le lettere e gli RCT con disegno fattoriale, crossover, cluster, a più bracci, di equivalenza e di non inferiorità.

Sono stati esclusi anche gli articoli in cui era disponibile solo l'abstract, quelli che riportavano RCT in cui la sicurezza non era uno degli aspetti principali (es. interventi di sanità pubblica, valutazione di test diagnostici o prognostici e di procedure di screening e analisi medico-economiche di RCT) e quelli in cui gli outcome di sicurezza ed efficacia erano identici (es. se l'outcome primario era "la mortalità" nella valutazione di stent o della rivascolarizzazione in cardiologia).

Per ogni report sono stati ricercati nei titoli i termini "safety" o correlati (tossicità, effetti o eventi avversi). Inoltre, è stato valutato se erano riportati i parametri definiti da Ioannidis e Lau: 1) dati numerici di effetti avversi per ogni gruppo del trial invece di informazioni generiche; 2) gradi di severità; 3) eventi avversi di grado severo per gruppo del trial; 4) abbandoni dello studio a causa dell'insorgenza di eventi avversi per gruppo del trial con la descrizione degli eventi.

In un secondo step, l'attenzione è stata focalizzata sulla sezione dedicata ai risultati (testo, figure e tabelle). È stato valutato se erano state applicate restrizioni nel riportare i dati relativi di safety, ad esempio solo gli eventi avversi con una certa frequenza (es. >3% o >10% dei soggetti), gli eventi che raggiungevano una certa soglia di significatività nel confronto tra i gruppi randomizzati (es. $p < 0,05$) o solo gli eventi più gravi.

Se venivano riportati solo gli eventi frequenti, sono stati raggruppati i valori soglia (es. in >20% dei pazienti). È stato anche stimato se i dati sulla sicurezza erano descritti per evento (es. numero di casi di angina instabile) o per paziente (es. numero di pazienti con un episodio di angina instabile), se i dati per diversi eventi avversi erano associati con criteri anatomici (es. neurologici, gastrointestinali) in un outcome composito, se venivano fornite le informazioni sulla latenza degli eventi avversi e se sono stati riportati separatamente gli eventi avversi attesi o inattesi.

È stato valutato il numero totale di test statistici per le analisi di safety e se i confronti statistici erano riportati per ogni evento avverso per gruppo, per la totalità di eventi avversi per braccio, per i pazienti con almeno un evento avverso, per apparato sistema corporeo o per gli eventi di grado severo.

Infine, sono stati valutati i dati riportati nelle tabelle e nelle figure, valutando se erano descritti per evento o per paziente, se e quanti confronti statistici erano riportati con il valore di p e se le analisi erano intention-to-treat (cioè se sono stati analizzati i dati per tutti i pazienti randomizzati).

La revisione ha incluso 133 pubblicazioni delle quali il 44,4% sul *N Engl J Med*, il 19,5% sul *Lancet*, il 15,8% su *JAMA*, il 14,3% sul *BMJ*, il 6% su *Ann Intern Med* e nessuno su *PLoS Med*.

L'82,7% degli articoli analizzava interventi farmacologici; nel 72,2% dei casi si trattava di trial multicentrici con una dimensione mediana del campione di 462 soggetti.

Nel 54,9% dei casi il lavoro era finanziato parzialmente o del tutto da industrie farmaceutiche.

Dati sulla safety riportati nel testo

Gli eventi avversi sono stati menzionati nell'abstract in 95 articoli (71,4%; range dal 47,4% per il BMJ a 84,8% per il N Engl J Med. Gli eventi avversi sono stati riportati nell'88,7% degli articoli e i dati numerici nell'84,2% (range da 57,9% per BMJ a 91,5% per NEJM).

Nel 27,1% degli articoli non sono state fornite informazioni sulla severità degli eventi avversi, mentre il 12% delle pubblicazioni riportava solo informazioni generiche. Il grado di severità era descritto in 21 articoli (15,8%), 18 dei quali menzionavano il nome della scala utilizzata. La scala principalmente impiegata era la Common Terminology Criteria for Adverse Events toxicity scale (10 articoli).

Nel 47,4% degli articoli non sono state fornite informazioni sugli abbandoni dello studio a causa dell'insorgenza di eventi avversi, la cui descrizione è riportata solo nel 12,8% dei casi.

In 43 articoli (32,3%) erano presenti alcune restrizioni dei dati riportati: in particolare, in 17 articoli sono stati descritti solo gli eventi avversi più frequenti, in 16 solo quelli di grado severo, in 5 solo quelli statisticamente significativi e in 5 era presente una combinazione di queste restrizioni.

Nelle pubblicazioni che descrivevano solo gli eventi avversi frequenti, la soglia media di frequenza era pari al 5% (min=2%; max=20%). Nell'85,7% dei casi, i risultati sulla sicurezza erano riportati per evento vs 57,1% per paziente (pazienti con ≥ 1 evento avverso) e 24,1% come outcome composito associando eventi avversi per organo.

Nel 47,4% degli articoli, era descritto l'utilizzo di almeno 1 test statistico per confrontare i dati tra i gruppi (numero mediano di test era pari a 5). Il 27,8% riportava i test statistici per ogni tipo di evento descritto. Il 38,3% degli studi forniva i dati sui confronti statistici globali, per il numero totale di eventi avversi per gruppo (9,8%), per il numero di pazienti con almeno 1 evento avverso per gruppo (15,7%), per il numero totale di eventi avversi severi per gruppo (23,5%) e per il numero di eventi avversi combinati per distretto corporeo per gruppo (9,8%).

Dati sulla safety riportati nelle tabelle e nelle figure

In totale, il 32,3% degli articoli non conteneva tabelle o figure sulla sicurezza. Nel 27,8% degli articoli, nelle tabelle erano descritti i dati numerici per evento, nel 34,4% per paziente e nell'8,9% per entrambi, mentre nel 28,9% non era possibile individuare la distinzione tra eventi e pazienti.

Su 90 articoli con almeno 1 tabella o 1 figura dedicata alla safety, i test statistici erano descritti nel 62,2% dei casi. Nel 65,6% degli articoli è stata riportata in modo chiaro nelle tabelle la popolazione considerata per l'analisi dei dati di sicurezza. In 32 studi, l'analisi era descritta come intention-to-treat.

Lo studio presenta alcuni limiti. Sono stati inclusi RCT pubblicati in 6 riviste generaliste con elevato impact factor, non prendendo in considerazione riviste mediche specialistiche o con impact factor inferiore. Inoltre, sono stati esclusi RCT con disegni specifici (fattoriale, crossover, cluster, a più bracci), in quanto i risultati di questi tipi di trial sono difficili da interpretare e riportare. Pertanto non si possono generalizzare le evidenze emerse in questa revisione sistematica a tali studi.

La revisione sistematica di RCT pubblicati in 6 importanti riviste generaliste nel 2006, ha dimostrato che, nonostante la disponibilità delle raccomandazioni del CONSORT statement sulle modalità idonee per riportare i dati di sicurezza, questo aspetto rimane ancora non adeguatamente affrontato.

Nell'editoriale di accompagnamento viene sottolineato che, a fronte di piccole differenze in efficacia dei trattamenti di recente commercializzazione, le differenze in termini di sicurezza evidenziate durante gli RCT potrebbero giocare un ruolo chiave nella scelte terapeutiche.

Sono diversi i motivi per cui molti studi riportano i dati sugli eventi avversi in modo insufficiente o fuorviante:

- il disegno dello studio ignora o sottovaluta gli eventi avversi;
- la raccolta degli eventi avversi durante il trial viene trascurata;
- vengono applicate restrizioni o distorsioni nelle modalità di riportare gli eventi avversi negli studi e nella letteratura di supporto;
- le evidenze sugli eventi avversi vengono deliberatamente occultate.

La distorsione dei dati può essere anche più dannosa della restrizione. In alcuni casi, la distorsione è frutto di una manipolazione tale per cui si rilevano effetti nocivi che creano un allarme inutile. Ancora più frequente è la situazione opposta, in cui chiari conflitti di interesse tentano di nascondere i rischi. Questo tipo di distorsione si può verificare anche nella letteratura d'accompagnamento che commenta i risultati del trial, negli editoriali, nelle analisi di esperti e persino nelle linee guida che privilegiano i dati di efficacia e trascurano o distorcono quelli sulla sicurezza. La distorsione può occultare deliberatamente evidenze come nel caso del Vioxx[®] o del Neurontin[®]. In questi casi, le necessità di mercato prevalgono sull'accuratezza scientifica e sulla prudenza clinica.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: RCT, revisione sistematica, eventi avversi.

Riferimenti bibliografici

Pitrou I et al. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009; 169: 1756-61.

Ioannidis JPA. Adverse events in randomized trials. Arch Intern Med 2009; 169: 1737-9.

Antidepressivi ed esiti cardiovascolari in pazienti senza rischio cardiovascolare noto

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Sebbene sia stato riconosciuto che la depressione e le malattie cardiache sono due disturbi comuni che spesso coesistono, il potenziale ruolo della depressione nello sviluppo di disturbi cardiovascolari è ancora controverso.

Gli obiettivi di questo studio erano: 1) identificare una coorte di soggetti non trattati per il rischio cardiovascolare, 2) analizzare l'associazione tra la depressione trattata e lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori; 3) valutare se l'effetto della depressione trattata su eventi rilevanti sia differente a seconda delle fasce di età.

È stata condotta un'analisi record-linkage sui database che includevano i dati su ospedalizzazioni, trattamenti farmacologici, informazioni demografiche di una popolazione di 299.866 soggetti di età ≥ 30 anni, in una unità sanitaria locale dell'Italia del Sud, tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2004.

Per confermare l'assenza di precedenti patologie cardiovascolari (definita da mancata ospedalizzazione per cause cardiovascolari e nessuna esposizione precedente a terapie cardiovascolari e antidiabetiche) sono stati interrogati i database nei 12 mesi precedenti l'index date.

Per i pazienti esposti alla terapia antidepressiva, l'index date era la data della prima prescrizione. Per i soggetti non esposti ad antidepressivi, invece, l'index date corrispondeva alla prescrizione di qualsiasi farmaco diverso da trattamenti cardiovascolari o antidiabetici.

La depressione è stata definita in termini di esposizione ad almeno 3 prescrizioni di antidepressivi (SSRI, triciclici; altri antidepressivi) entro l'anno identificato.

I pazienti sono stati seguiti a partire dall'index date fino a 2 anni o fino al verificarsi di eventi quali: la mortalità totale, la prescrizione di eventuali farmaci cardiovascolari o antidiabetici, il ricovero con diagnosi cardiovascolare, un composito dei 3 eventi precedenti.

I risultati erano espressi come hazard ratio (HR), con un intervallo di confidenza (CI) al 95% all'interno delle categorie di età 30-49, 50-60, > 61 anni.

Sono stati identificati 105.573 soggetti senza trattamento del rischio cardiovascolare al basale con un'età media di 49,2 anni. Di questi, 1.129 (1,1%) erano stati esposti ad un trattamento cronico per la depressione.

I soggetti esposti ad antidepressivi erano più anziani rispetto ai non esposti (53,5 vs 49,1 anni; $p < 0,001$). L'uso di antidepressivi era più frequente nelle donne rispetto agli uomini (1,4 vs 0,7%, $p < 0,001$).

La maggior parte dei soggetti (41,4%) era stata trattata con SSRI seguiti dai triciclici (37%). Tra i soggetti esposti agli antidepressivi il 47,7%, il 19% e il 33,3% avevano un'età rispettivamente di 30-49 anni, 50-59 anni e ≥ 60 anni.

La percentuale di pazienti che presentava un composito dei 3 eventi valutati (mortalità da tutte le cause, ricovero per disturbi cardiovascolari, nuove prescrizioni di farmaci cardiovascolari) era significativamente più elevata tra i pazienti con depressione trattata rispetto al gruppo di confronto senza depressione (HR 1,62; 95% CI 1,44-1,82, $p < 0,001$).

La percentuale di soggetti che aveva ricevuto nuove prescrizioni di farmaci cardiovascolari è stata significativamente più elevata tra i soggetti precedentemente esposti ad antidepressivi rispetto ai non esposti (16,5 vs 8,6%, $p < 0,001$).

Il rischio aggiustato di ricevere una nuova prescrizione di farmaci cardiovascolari tra i pazienti già trattati con antidepressivi è stato 1,38 (1,20-1,60, $p < 0,001$). Anche se questa differenza era presente in tutte le categorie di età, non ha raggiunto un valore statisticamente significativo tra gli anziani ≥ 60 anni.

La depressione ha aumentato il rischio di ricevere antidiabetici (HR 1,89; 1,34 - 2,66), statine (HR 1,87; 1,53-2,29) e antipertensivi (HR 1,25; 1,07-1,47) rispetto ai pazienti non esposti agli antidepressivi.

In tutte le classi di età, tra i pazienti esposti ad antidepressivi, è stato dimostrato un aumento del rischio di ricevere nuovi trattamenti. Questa differenza era più evidente tra i gruppi più giovani, il che probabilmente rifletteva anche l'elevato tasso di prescrizione tra gli anziani non esposti al trattamento antidepressivo.

Per quanto riguarda le classi di antidepressivi prescritti, gli SSRI e i triciclici, ma non altri antidepressivi, sono stati indipendentemente associati ad un aumento del 78% (HR 1,78; 1,37-2,32) e del 37% (HR 1,37; 1,03-1,82) della probabilità di ricevere antipertensivi.

Il rischio di trattamento del diabete aumentava di circa 2 volte solo con l'esposizione a SSRI (HR 2,09; 1,15-3,79).

È stata anche rilevata un'associazione statisticamente significativa tra l'uso di tutti i tipi di antidepressivi e l'esposizione alle statine.

Durante i 2 anni di follow-up, la mortalità è stata dello 0,8%. Sugli 884 pazienti deceduti, 850 non erano stati esposti a antidepressivi rispetto a 34 esposti. Il rischio aggiustato di morte (HR) tra i pazienti esposti a farmaci antidepressivi era di 1,88 (1,33 - 2,66).

Considerando la popolazione stratificata per età, l'analisi ha evidenziato che vi era un aumento della mortalità da tutte le cause in tutte le fasce di età ma, come previsto, solo nei pazienti anziani è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa (3,3% vs 8,2%). Lo stesso valeva per l'insieme dei ricoveri e delle procedure per disturbi cardiovascolari.

Questa analisi ha dimostrato che in pazienti senza patologie vascolari note/trattate al basale e con

rischio cardiovascolare molto basso, esiste una significativa associazione tra esposizione ad antidepressivi e aumento della mortalità da tutte le cause ed incremento di nuove prescrizioni di farmaci cardiovascolari.

Tra i limiti dello studio è stato evidenziato come non sia possibile determinare con precisione se l'associazione tra depressione e esiti cardiovascolari maggiori sia mediata dalla condizione di depressione o sia correlata al trattamento della patologia.

Conflitto di interesse: non dichiarato; lo studio è stato in parte finanziato dal progetto RIACE (Rischio assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) supportato dall'AIFA.

Parole chiave: depressione, rischio cardiovascolare, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Monte S et al. Antidepressants and cardiovascular outcomes in patients without known cardiovascular risk. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65:1131–38.

Rischio cardiometabolico degli antipsicotici di seconda generazione in bambini e adolescenti naive

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

Negli Stati Uniti, le prescrizioni degli antipsicotici di seconda generazione come prima linea per le patologie psichiatriche in pediatria è in aumento. Destano preoccupazione gli eventi avversi cardiometabolici (aumento di peso, obesità, ipertensione, iperlipidemia, iperglicemia) associati all'uso di questi farmaci durante lo sviluppo perché predittivi di obesità, sindrome metabolica, morbi-mortalità cardiovascolare e neoplasie in età adulta.

L'obiettivo dello studio, osservazionale di tipo prospettico, era valutare se in pazienti pediatriche naive un trattamento di 12 settimane con aripiprazolo, olanzapina, quetiapina o risperidone avesse determinato un rapido e significativo peggioramento della composizione corporea e dei parametri metabolici.

I pazienti sono stati arruolati tra dicembre 2001 e settembre 2007 nelle cliniche pediatriche del Queens (New York) come soggetti ricoverati e ambulatoriali. I dati provengono da uno studio di coorte sui farmaci antipsicotici utilizzati in pediatria nei disturbi psicotici, dell'umore e nell'aggressività. Il gruppo di controllo era composto da pazienti che hanno rifiutato o sospeso il trattamento con antipsicotici entro 4 settimane dall'inizio della terapia.

I criteri di inclusione erano l'età compresa tra 4 e 19 anni, ≤ 1 settimana di trattamento con antipsicotici nel corso della loro vita, malattie psichiatriche che richiedevano l'inizio del trattamento con antipsicotici; valutazioni basali antropometriche e biochimiche ottenute entro 7 giorni dall'inizio del trattamento con antipsicotici. I criteri di esclusione sono stati: il trattamento con più di un farmaco antipsicotico, presenza di disturbi alimentari attivi o pregressi, evidenza biochimica di disfunzione tiroidea, disturbi clinici acuti, gravidanza e allattamento.

La misura primaria di esito consisteva nelle variazioni di peso assoluta e relativa.

Gli esiti secondari comprendevano variazioni di ulteriori parametri di massa corporea (BMI, percentili BMI e punteggi z, massa grassa, e circonferenza vita), variazioni di parametri metabolici a digiuno (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, rapporto tra trigliceridi e colesterolo-HDL, glucosio, insulina e insulino-resistenza misurata con modello di valutazione omeostatico [HOMA-IR]), tasso di incidenza dell'aumento di peso $\geq 7\%$, parametri metabolici individuali, dislipidemia e

sindrome metabolica. I pazienti sono stati valutati dopo 8 ore o più di digiuno notturno al basale e alla 4°, 8° e 12° settimana.

Lo studio ha arruolato 338 pazienti pediatriche, ma la valutazione finale è stata fatta su 272 *naive* per i farmaci antipsicotici. Il gruppo di controllo consisteva in 15 pazienti che avevano rifiutato il trattamento o lo avevano interrotto prima di 4 settimane (esposizione media: 12.4 giorni) per i quali esisteva la possibilità di ottenere dati di interesse rilevati all'8° e alla 12° settimana.

In seguito ad una mediana di 10.8 settimane di trattamento, il peso è risultato aumentato di 8.5 kg (95% CI: 7.4-9.7 kg) con olanzapina (n=45), di 6.1 kg (95% CI 4.9-7.2 kg) con quetiapina (n=36), di 5.3 kg (95% CI 4.8-5.9 kg) con risperidone (n=135) e di 4.4 kg (95% CI 3.7-5.2 kg) con aripiprazolo (n=41) in confronto con una variazione di peso minima di 0.2 kg (95% CI -1.0-1.4 kg) nel gruppo di confronto non trattato (n=15).

Per quanto riguarda gli end point secondari, nei pazienti trattati con olanzapina e quetiapina sono risultati significativamente aumentati i livelli di: colesterolo totale (olanzapina: 15.6 mg/dL, 95% CI: 6.9-24.3 mg/dL, $p<0.001$; quetiapina: 9.1 mg/dL, 95%CI 0.4-17.7 mg/dL, $p=0.046$); di trigliceridi (olanzapina: 24.3 mg/dL, 95% CI: 9.8-38.9 mg/dL, $p=0.002$; quetiapina: 37.0 mg/dL; 95% CI: 10.1-63.8 mg/dL, $p=0.01$), colesterolo non HDL (olanzapina: 16.8 mg/dL; 95%CI: 9.3-24.3 mg/dL, $p<0.001$; quetiapina: 9.9 mg/dL; 95%CI: 1.4-18.4 mg/dL, $p=0.03$) e rapporto trigliceridi/colesterolo HDL (olanzapina: 0.6; 95%CI: 0.2-0.9, $p=0.002$; quetiapina: 1.2; 95%CI: 0.4-2.0; $p=0.004$).

Con risperidone, è stato osservato un aumento dei trigliceridi (livello medio, 9.7 mg/dL, 95%CI: 0.5-19.0 mg/dL, $p=0.04$). Le variazioni metaboliche rispetto al basale non sono state significative con aripiprazolo o nel gruppo di confronto non trattato.

Non è possibile escludere che alcuni dei risultati ottenuti come non significativi (parametri lipidici per aripiprazolo, alterazioni dell'omeostasi del glucosio con aripiprazolo, quetiapina e risperidone) siano legati alla dimensioni ridotte delle popolazioni esaminate.

L'uso di farmaci antipsicotici di seconda generazione in pazienti pediatriche naive è stato associato ad un aumento significativo del peso con ognuno dei farmaci esaminati. Le variazioni metaboliche sono risultate, invece, differenti tra i quattro farmaci antipsicotici in studio.

I risultati, insieme ai dati provenienti da altri studi, suggeriscono che le linee guida pediatriche sugli antipsicotici dovrebbero evidenziare maggiormente la necessità di un monitoraggio cardiometabolico dopo i primi 3 mesi di trattamento.

L'editoriale di accompagnamento allo studio rileva che più della metà dei pazienti hanno sviluppato un aumento di peso del 7%. Sono state osservate anche alterazioni significative dei valori lipidici e di altri parametri metabolici, soprattutto con olanzapina.

I risultati di questo studio confermano, quindi, i dati provenienti da studi precedenti sul fatto che i bambini e gli adolescenti sono più vulnerabili all'insorgenza di eventi avversi metabolici e all'aumento di peso indotto dai farmaci antipsicotici. Un aumento di peso importante in età giovanile e alterazioni significative del profilo lipidico potrebbero avere conseguenze sulla salute a lungo termine. L'uso crescente e diffuso di antipsicotici in bambini e adolescenti dovrebbe quindi essere riconsiderato.

È importante sottolineare che l'evidenza clinica per l'uso di farmaci antipsicotici proviene in gran parte da ricerche sponsorizzate dall'industria. Considerate le recenti evidenze che sostengono l'influenza dell'industria farmaceutica sulle pratiche prescrittive sarebbe necessario che fossero realizzati studi su larga-scala, condotti in maniera indipendente, per stabilire sicurezza e benefici a lungo termine dei trattamenti antipsicotici in bambini e adolescenti. Finché questi dati non saranno

disponibili, è essenziale prendere in considerazione trattamenti meno rischiosi e porre attenzione alle variazioni dei parametri metabolici

Conflitto di interesse: molti autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze o seminari da aziende farmaceutiche produttrici dei farmaci esaminati nello studio. Gli autori dell'editoriale non hanno conflitti di interesse.

Parole chiave: antipsicotici di seconda generazione, rischio cardiometabolico, studio di coorte.

Riferimenti bibliografici

Correll C et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-71

Varley CK, McClellan J. Implication of marked weight gain associated with atypical antipsychotic medications in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302: 1811-12.

Trattamento di mantenimento con pemetrexed versus placebo in associazione alla migliore terapia di supporto nel cancro al polmone non a piccole cellule: uno studio di fase 3, randomizzato in doppio cieco

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Lo studio, multicentrico (83 centri in 20 Stati), ha valutato la terapia di mantenimento con pemetrexed in pazienti con cancro al polmone non a piccole cellule avanzato di stadio IIIB e IV.

I criteri d'inclusione erano: età ≥ 18 anni; aspettativa di vita stimata ≥ 12 settimane; *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* 0 o 1; diagnosi istologica o citologica, prima della terapia d'induzione, di cancro del polmone non a piccole cellule di stadio IIIB o IV; adeguata funzione d'organo. I pazienti non dovevano aver avuto una progressione della malattia durante 4 cicli di terapia di 21 giorni con uno dei seguenti regimi di chemioterapici: gemcitabina-carboplatino, gemcitabina-cisplatino, paclitaxel-carboplatino, paclitaxel-cisplatino, docetaxel-carboplatino, o docetaxel-cisplatino. I criteri d'esclusione sono stati: un precedente tumore diverso da quello del polmone non a piccole cellule; l'incapacità di assumere corticosteroidi, acido folico o vitamina B12; la presenza di una cardiopatia non controllata; la presenza di metastasi al cervello progressive; la ritenzione di fluido incontrollata; la gravidanza o l'allattamento.

I pazienti sono stati arruolati non prima di 21 giorni e non dopo 42 giorni dall'ultimo ciclo di terapia d'induzione, e sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere pemetrexed 500 mg/m² ev, o placebo; entrambi i gruppi hanno ricevuto la migliore terapia di supporto durante i cicli di 21 giorni. Tutti i pazienti hanno ricevuto vitamina B12, supplementazione di acido folico, e profilassi con desametasone. Il trattamento è stato protratto fino alla progressione della malattia ed è stata consentita una sola diminuzione della dose. Entro 4 settimane dall'ingresso nello studio sono state eseguite tramite TAC o RMN le misurazioni basali del tumore.

L'end point primario era la sopravvivenza libera da progressione. Gli obiettivi secondari sono stati: la sopravvivenza totale, la percentuale di risposta oggettiva del tumore, la sicurezza e gli outcome riferiti dal paziente.

La risposta del tumore è stata valutata ogni due cicli secondo i *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* ed è stata valutata come un'ulteriore riduzione della dimensione del tumore rispetto alla risposta alla terapia d'induzione (completa, parziale o malattia stabile). È stata inoltre calcolata la percentuale di controllo della malattia (risposta parziale e completa + malattia stabile).

Tra marzo 2005 e luglio 2007, 663 pazienti sono stati randomizzati a ricevere pemetrexed (n=441) o placebo (n=222). I gruppi erano ben bilanciati in termini di fattori prognostici e altre

caratteristiche di base: 1/3 dei pazienti aveva ≥ 65 anni, 3/5 avevano un ECOG *performance status* di 1, circa 3/4 avevano un'istologia tumorale non squamosa. La mediana del numero di cicli di terapia è stata 5 (*range* 1-55) nel gruppo pemetrexed e 3,5 (1-46) in quello placebo.

La percentuale d'interruzione del trattamento per gli effetti tossici farmaco-correlati è stata 5% nel gruppo pemetrexed e 1% in quello placebo; quella dei pazienti che hanno richiesto la riduzione della dose, rispettivamente 5% e 1%.

La mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata significativamente maggiore nel gruppo pemetrexed rispetto a quello placebo (4,3 mesi, CI 95% 4,1-4,7 vs 2,6 mesi 1,7-2,8; HR 0,5, 0,42-0,61; $p < 0,0001$).

Anche la mediana della sopravvivenza complessiva è risultata maggiore nel gruppo pemetrexed rispetto a quello placebo (13,4 mesi, CI 95% 11,9-15,9 vs 10,6 mesi 8,7-12,0; HR 0,79, 0,65-0,95; $p = 0,012$). Risultati coerenti sono stati rilevati misurando la percentuale di risposta del tumore (6,8% vs 1,8%, rispettivamente nei gruppi pemetrexed e placebo; $p = 0,005$).

Valutando l'effetto del trattamento in funzione dell'istologia tumorale è emerso che i pazienti con istologia non squamosa hanno avuto risultati migliori (HR 0,44; CI 95% 0,36-0,55 per la sopravvivenza libera da progressione; HR 0,70; 0,56-0,88, per la sopravvivenza complessiva) rispetto a quelli con istologia squamosa (HR 0,69; 0,49-0,98, per la sopravvivenza libera da progressione; HR 1,07; 0,77-1,50, per la sopravvivenza complessiva).

Ventidue pazienti sono deceduti durante lo studio o entro 30 giorni dall'ultima dose (12 nel gruppo pemetrexed e 10 in quello placebo), ma nessun decesso è stato considerato farmaco-correlato.

La percentuale degli effetti tossici farmaco-correlati di grado 3 o 4 è risultata significativamente più alta nel gruppo pemetrexed rispetto a placebo (16% vs 4%; $p < 0,0001$), ed includeva la fatigue ($p = 0,001$) e la neutropenia ($p = 0,006$). Non è stata rilevata alcuna differenza nell'incidenza degli effetti tossici farmaco-correlati di grado 3 o 4 tra i pazienti che hanno ricevuto un numero di cicli di pemetrexed ≥ 6 o ≥ 10 rispetto a quelli che ne hanno ricevuti < 6 . Rispetto al gruppo placebo, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con pemetrexed ha ricevuto trasfusioni (10% vs 3%; $p = 0,003$) e eritropoetine (6% vs 2%; $p = 0,017$).

Il 51% dei pazienti nel gruppo pemetrexed e il 67% ($p = 0,0001$) del gruppo placebo hanno ricevuto terapia sistemica dopo l'interruzione del trattamento; il docetaxel è stato il farmaco maggiormente utilizzato.

Nei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule avanzato il mantenimento della terapia con pemetrexed è ben tollerato e determina un aumento della sopravvivenza complessiva e di quella libera da progressione.

Nell'editoriale di accompagnamento viene sottolineato che alla luce delle indicazioni dell'EMA, della FDA e dei risultati degli studi disponibili è possibile definire due possibili strategie terapeutiche: la terapia di mantenimento è un'opzione utile per i pazienti con malattia stabile o risposta alla chemioterapia di prima linea che hanno tollerato la chemioterapia basata sui composti del platino, che hanno mantenuto un buon *performance status* e che intendono continuare la terapia; la terapia con farmaci di seconda linea al momento della progressione della malattia è un'alternativa appropriata per i pazienti che hanno manifestato una sostanziale tossicità durante i trattamenti di prima linea o che desiderano un intervallo libero da trattamenti.

Parole chiave: pemetrexed, cancro del polmone non a piccole cellule, RCT.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dall'azienda produttrice del pemetrexed e gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Ciuleanu T et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
Stinchcombe TE, West HL. Maintenance therapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2009; 374: 1398-400.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (sif@unito.it), 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.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, 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.
