



Newsletter numero 103 del 15.06.2012

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

- Trattamento continuo con lenalidomide per il mieloma multiplo di nuova diagnosi
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e intensificazione del trattamento per l'ipertensione: studio di coorte basato sulla popolazione.
- La chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma uroteliale a piccole cellule migliora il *downstaging* patologico e gli *outcome* a lungo termine: i risultati di uno studio retrospettivo al MD Anderson Cancer Center
- Sicurezza ed efficacia delle strategie terapeutiche antitrombotiche in pazienti anziani affetti da fibrillazione atriale e infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST
- L'inibizione cronica della fosfodiesterasi 5 migliora la cardiomiopatia diabetica
- Azitromicina e rischio di morte per cause cardiovascolari
- Comportamento suicidario e disturbi neuropsichici severi in seguito al trattamento con glucocorticoidi nella assistenza sanitaria di base
- Regimi antiretrovirali materni e infantili per prevenire la trasmissione postnatale dell'infezione da HIV-1: *follow-up* di 48 settimane dello studio BAN randomizzato controllato (*Breastfeeding, Antiretrovirals and Nutrition*)
- Trial randomizzato controllato di 8 settimane di atomoxetina, atomoxetina più buspirone, o placebo in adulti affetti da ADHD

Trattamento continuo con lenalidomide per il mieloma multiplo di nuova diagnosi

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La lenalidomide associata al desametasone è efficace nei confronti del mieloma multiplo refrattario, delle sue recidive e di quello di nuova diagnosi. Dopo il trapianto autologo di cellule staminali, la terapia di mantenimento con lenalidomide aumenta di circa il 50% la mediana della sopravvivenza libera da progressione o il tempo alla progressione.

Questo studio ha valutato in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi in eleggibili al trapianto, l'efficacia e la sicurezza del trattamento d'induzione con melfalan+prednisone+lenalidomide (MPL) e di mantenimento con lenalidomide (MPL-L), in confronto a quello d'induzione con MPL o con MP (melfalan+prednisone) senza trattamento di mantenimento.

Per il *trial*, di Fase 3, multicentrico^a, randomizzato, in doppio-cieco contro placebo, sono stati arruolati pazienti (età ≥65 anni) non candidabili al trapianto, con mieloma multiplo sintomatico, misurabile e di nuova diagnosi. Criteri d'esclusione sono stati: conta assoluta dei neutrofili <1500 mm³, conta piastrinica <75000 mm³, livello dell'emoglobina <8,0 g/dl, insufficienza renale (livello della creatinina sierica >2,5 mg/dl) e neuropatia periferica di grado ≥2. I partecipanti, reclutati da febbraio 2007 a settembre 2008, stratificati in base all'età (65-75 anni vs >75 anni) e allo stadio di malattia (*International Staging System, ISS, I o II vs III^b*), sono stati randomizzati a ricevere il regime di trattamento orale con MPL-L, MPL o MP come mostrato in Tabella.

Gruppo	Regimi di trattamento	
	<i>Induzione</i> 9 cicli di 21 giorni	<i>Mantenimento</i> Cicli di 28 giorni fino alla progressione della malattia o all'insorgenza di una frequenza inaccettabile di effetti avversi
MPL-L (n=152)	Melfalan (0,18 mg/kg, giorni 1-4) Prednisone (2 mg/kg, giorni 1-4) Lenalidomide (10 mg, giorni 1-21)	Lenalidomide (10 mg, giorni 1-21 di ciascuno dei cicli)
MPL (n=153)	Melfalan (0,18 mg/kg, giorni 1-4) Prednisone (2 mg/kg, giorni 1-4) Lenalidomide (10 mg, giorni 1-21)	Placebo
MP (n=154)	Melfalan (0,18 mg/kg, giorni 1-4) Prednisone (2 mg/kg, giorni 1-4) Placebo	Placebo

I pazienti con progressione di malattia nel corso della fase d'induzione in doppio cieco hanno avuto la possibilità di essere arruolati in una fase di estensione, per ricevere lenalidomide (25 mg, i giorni 1-21 di ciascuno ciclo di 28 giorni) da sola o con desametasone (40 mg, giorni 1-4, 9-12 e 17-20). Nel corso della fase d'induzione tutti i partecipanti hanno assunto aspirina (75-100 mg/die) come trombo-profilassi; trattamento questo che a discrezione del medico poteva essere mantenuto nel corso della fase di mantenimento. L'*endpoint* primario è stato la sopravvivenza libera da progressione. Gli *endpoint* secondari hanno compreso la sopravvivenza complessiva, la frequenza di risposta, il tempo alla risposta, la durata della risposta, la qualità della risposta e gli eventi avversi. Le risposte al trattamento e la progressione di malattia sono state valutate secondo i criteri dello *European Group for Blood and Marrow Transplantation criteria* e la 'risposta parziale molto buona' è stata definita in accordo agli *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*. La sopravvivenza libera da progressione è stata calcolata dalla randomizzazione alla data di progressione o di morte da ogni causa nel corso del trattamento o fino all'ultima data alla quale era noto che il paziente era libero da progressione. La sopravvivenza complessiva è stata calcolata dalla randomizzazione alla data della morte per ogni causa o all'ultima data alla quale era noto che il paziente era in vita.

Circa 2/3 dei pazienti arruolati hanno completato il trattamento d'induzione. Al basale le caratteristiche dei pazienti sono state ben bilanciate tra i gruppi [età 71 anni (111 pazienti >75 anni di età), maschi ~50%, con lesioni ossee litiche ~70%, clearance della creatinina <60 ml/min ~50%, ISS: I ~20%, II ~30%, III ~50%] ad eccezione di un punteggio più alto del *Karnofsky performance-status*^c nel gruppo MP (90, range 60-100), rispetto a quelli MPL-L e MPL (entrambe 80, range 60-100). La mediana del *follow-up* è stata 30 mesi (range 1-47 mesi).

La mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata significativamente maggiore nel gruppo MPL-L (31 mesi), rispetto a quello MPL (14 mesi, HR 0,49; P<0,001) o a quello MP (13 mesi, HR 0,40; P<0,001); calcolata dal momento dell'inizio del trattamento di mantenimento, essa è stata significativamente aumentata da lenalidomide rispetto al placebo (26 mesi vs 7 mesi; HR per il gruppo MPL-L rispetto a quello MPL 0,34; P<0,001). La mediana della sopravvivenza libera da progressione tra i pazienti nella fascia di età 65-75 anni è stata significativamente maggiore nel gruppo MPL-L (31 mesi), rispetto a quello MPL (15 mesi; HR 0,48; P<0,001) o a quello MP (12 mesi; HR 0,30; P<0,001; MPL vs MP, HR 0,62; P=0,006). La mediana della sopravvivenza libera da progressione tra i pazienti con età >75 anni è stata 19 mesi nel gruppo MPL-L, 12 mesi in quello MPL e 15 mesi in quello MP. Una risposta migliore o uguale alla 'risposta parziale molto buona' è stata osservata nel 33% dei pazienti del gruppo MPL-L, nel 33% di quelli del gruppo MPL e nel 12% di quelli del gruppo MP. La mediana del tempo alla prima evidenza di riposta è stata 2 mesi nei gruppi MPL-L e MPL e 3 mesi in quello MP (P<0,001). La mediana della durata della risposta parziale o completa è stata significativamente maggiore nel gruppo MPL-L (29 mesi), rispetto a quello MPL (13 mesi) o a quello MP (13 mesi; P<0,001 per entrambi). Sono deceduti il 28% dei pazienti nel gruppo MPL-L, il 34% di quelli nel gruppo MPL e il 29% di quelli nel gruppo MP. La percentuale di sopravvivenza complessiva a 3 anni è stata 70% nel gruppo MPL-L, 62% in quello MPL e 66% in quello MP.

Nel corso del trattamento d'induzione gli eventi avversi più frequenti sono stati quelli ematologici, che si sono verificati più spesso nei gruppi con lenalidomide. Neutropenia di grado 4 è stata riportata nel 35%, 32% e 8% dei pazienti, rispettivamente nei gruppi MPL-L, MPL e MP; trombocitopenia di grado 4 si è manifestata nell'11%, nel 12% e nel 4% dei pazienti; trombotosi venosa profonda di grado 3 o 4 nel 3% dei pazienti dei gruppi con lenalidomide e nell'1% di quelli del gruppo MP. Gli eventi avversi hanno causato l'interruzione del trattamento nel 16%, nel 14% e nel 5% dei pazienti. Nel corso della fase di mantenimento nel gruppo MPL-L, l'incidenza di nuovi eventi avversi o il peggioramento al grado 3-4 di quelli già presenti è stata bassa. La percentuale di secondi tumori primari invasivi è stata 7%, 7% e 3%. Le percentuali a 3 anni di progressione o di morte sono state, rispettivamente, 58%, 91% e 94%. I secondi tumori primari ematologici hanno incluso la leucemia mieloide acuta (4 pazienti nel gruppo MPL-L e 2 pazienti in quello MPL), le sindromi mielodisplastiche (1 paziente nel gruppo MPL-L, 3 pazienti in quello MPL e 1 paziente in quello MP), la leucemia linfoblastica acuta delle cellule T (1 paziente nel gruppo MPL-L), la leucemie mielomonocitica cronica (1 paziente nel gruppo MPL-L). I tumori solidi sono stati di tipo eterogeneo e rilevati con frequenza confrontabile nei tre gruppi (5 pazienti nel gruppo MPL-L, 4 nel gruppo MPL e 3 in quello MP). Quattro decessi sono stati correlati alla lenalidomide: 3 nel gruppo MPL-L (2 per polmonite, 1 per shock settico, 1 per shock cardiogeno) e 1 in quello MPL (per polmonite lobulare). A causa degli eventi avversi, nel corso della fase d'induzione nei gruppi MPL-L e MPL è stato necessario diminuire la dose della lenalidomide nel 39% dei pazienti della fascia di età 65-75 anni e nel 53% di quelli di età >75 anni; la dose del melfalan è stata diminuita, rispettivamente, nel 34% e 44% dei pazienti; il 13% e il 22% dei pazienti hanno interrotto il trattamento. L'analisi di regressione Cox tempo-dipendente ha dimostrato una relazione positiva tra la sopravvivenza libera da progressione e la dose cumulativa di melfalan (P<0,001 per il gruppo MPL-L; P=0,02 per il gruppo MPL) o quella di lenalidomide (P<0,001 per entrambi i gruppi), così indicando un effetto della tolleranza al trattamento sulla sua efficacia.

trapianto, il regime di trattamento MPL-L ha significativamente prolungato la sopravvivenza libera da progressione, con un beneficio superiore tra quelli nella fascia di età 65-75 anni.

Questi risultati confermano i benefici della terapia di mantenimento con la lenalidomide sulla sopravvivenza libera da progressione. Rimangono tuttavia incerti i suoi effetti sulla

sopravvivenza complessiva. Ad una mediana di *follow-up* di 30 mesi il numero dei decessi è stato basso, senza significative differenze tra i gruppi. Da notare il fatto che lo studio ha incluso una percentuale relativamente alta di pazienti con cattiva prognosi (ISS III ~50% dei pazienti). L'analisi della sopravvivenza è stata inoltre influenzata dal *crossover* dei pazienti con progressione di malattia al trattamento in aperto con lenalidomide+desametasone. Pertanto, per valutare il beneficio sulla sopravvivenza è necessario un *follow-up* più esteso.

Parole chiave: lenalidomide, mieloma multiplo, studio randomizzato contro placebo.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da Celgene. Numerosi autori dichiarano di aver rapporti professionali con aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Palumbo, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1759-1769.

Note

^a 82 centri in Europa (compresa l'Italia), Australia e Israele.

^b Stadio I: β_2 -microglobulina (β_2M) < 3,5 mg/l, e albumina \geq 3,5 g/dl. Stadio II: β_2M < 3,5 mg/l e albumina <3,5 g/dl; o β_2M 3,5–5,5 mg/l, indipendentemente ai livelli di albumina. Stadio III $\beta_2M \geq$ 5,5 mg/l.

^c È una scala di valutazione dei pazienti con tumori maligni che tiene conto della qualità della vita del paziente attraverso la valutazione di tre parametri: Limitazione dell'attività; cura di se stessi; autodeterminazione. Lo scopo è quello di stimare la prognosi, definire gli obiettivi delle terapie e determinarne la pianificazione. La valutazione dello stato di salute finale del paziente è necessaria affinché si possa decidere la migliore cura possibile nei vari stadi di malattia (guarigione, prolungamento della vita, restituzione funzionale, palliazione).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e intensificazione del trattamento per l'ipertensione: studio di coorte basato sulla popolazione

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono farmaci che possono antagonizzare gli effetti dei farmaci antipertensivi, attraverso l'inibizione dell'enzima cicloossigenasi (COX) e della sintesi delle prostaglandine. Come ampiamente descritto in diversi studi clinici e meta-analisi, questo potrebbe determinare un incremento della pressione arteriosa, spiegando in parte l'aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare associato a questa classe di farmaci. L'incremento della pressione arteriosa potrebbe essere limitato dall'intensificazione del trattamento antipertensivo (aggiunta di un nuovo antipertensivo o aumento del dosaggio). L'identificazione e la quantificazione di una potenziale associazione tra l'uso di FANS e l'intensificazione del trattamento antipertensivo potrebbero determinare una modifica della prescrizione di tali farmaci. Tuttavia, l'impatto del trattamento con FANS in pazienti in trattamento antipertensivo rimane scarsamente valutato su una popolazione in larga scala.

E' stato condotto uno studio di coorte per stabilire se, in soggetti trattati con farmaci antipertensivi ed in controllo pressorio, l'introduzione di FANS possa indurre un'intensificazione del loro regime terapeutico antipertensivo.

Questo è uno studio di coorte farmacoepidemiologico retrospettivo condotto in Francia, dove il sistema sanitario è provvisto di un database che raccoglie informazioni sulla popolazione suddividendole in 4 categorie: caratteristiche demografiche degli utenti, degli operatori sanitari, dati riguardanti le strutture sanitarie e dati sui rimborsi sanitari (farmaci, esami di laboratorio o radiologici e visite mediche). Per la categoria relativa alla dispensazione dei farmaci, il database contiene informazioni su date di dispensazione e quantità dei farmaci dispensati (espressi in termini di dose giornaliera definita, DDD) e prescrittore. Tra il 1 aprile 2005 e il 1 aprile 2006, dal database è stato estratto un campione di soggetti adulti che aveva ricevuto almeno 2 rimborsi per lo stesso farmaco antipertensivo. Sono stati esclusi i soggetti che hanno utilizzato qualunque formulazione di FANS durante tale periodo. Gli antipertensivi

considerati sono stati: beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB), diuretici (escluso l'eplerenone), calcio-antagonisti (escluso il bepridil) ed altri farmaci quali antipertensivi centrali, minoxidil e diidralazina. Farmaci in associazione sono stati analizzati come farmaci singoli. Sono stati esclusi i pazienti che hanno ricevuto un'intensificazione del trattamento antipertensivo nei 6 mesi precedenti l'inclusione (tra il 1 ottobre 2005 e il 1 aprile 2006). La durata del *follow-up* è stata di 4 anni (fino al 31 marzo 2010). Sono stati considerati "persi al *follow-up*" i pazienti per i quali non era presente un rimborso per i farmaci per più di 3 mesi. Per ciascun paziente, l'esposizione al farmaco è stata definita in relazione al periodo tra il primo e l'ultimo mese del rimborso per il farmaco. Per i FANS, l'esposizione è stata considerata in relazione alla prima data di rimborso e la durata del trattamento è stata stimata attraverso la definizione di DDD. Nello studio è stata considerata solo l'esposizione alla formulazione orale e iniettiva di FANS commercializzati in Francia, escludendo quella topica. Diversi farmaci quali antiaggreganti, ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti, antineoplastici e immunomodulatori sono stati considerati quali indici di comorbidità. La morbidità cardiovascolare è stata definita in base al numero di consulti cardiologici o ricoveri durante i 6 mesi precedenti l'inclusione. L'*outcome* primario dello studio è stato l'intensificazione del trattamento antipertensivo, definito dall'aggiunta di un nuovo farmaco antipertensivo al regime terapeutico praticato rispetto al mese precedente. Un campione di 6983 pazienti che presentavano i criteri di inclusione sono stati estratti dal database del sistema di assicurazione sanitaria francese; di questi 1273 sono stati esclusi. Durante il periodo di studio, 2492 pazienti (43,6%) hanno avuto almeno un rimborso per FANS; tra questi, 1193 pazienti (47,9%) sono stati esposti a più di un FANS (massimo 8) durante il *follow-up* e comparati ai pazienti non esposti a FANS durante lo stesso periodo: questi ultimi erano più giovani e presentavano minore morbidità cardiovascolare. Durante il *follow-up*, è stato rimborsato un nuovo farmaco antipertensivo a 2399 pazienti (tasso di incidenza 165,1 per 1000 persone/anno). L'esposizione a FANS è stata associata ad una maggiore intensificazione del trattamento antipertensivo [HR aggiustato 1,34, IC 95% 1,05-1,71; $p=0,020$]. Diclofenac (HR aggiustato 1,79, IC 95% 1,15-2,78; $p=0,010$) e piroxicam (HR aggiustato 2,02, IC 95% 1,09-3,77; $p=0,026$) sono stati i soli FANS associati all'*outcome* nell'analisi multivariata. Sono state riscontrate interazioni statisticamente significative tra FANS e ACE-inibitori o ARB, ma non con gli altri farmaci antipertensivi.

Punto di forza dello studio è stato la rappresentatività della popolazione in studio. I limiti sono rappresentati dal fatto che poiché i dati sono estratti da un database basato sui rimborsi, si sono ottenute solo informazioni sulla dose totale del farmaco e non su quella giornaliera prescritta al paziente. Per quanto riguarda l'esposizione a FANS, è stata valutata una dose media di 1 DDD che corrisponde all'attività antiinfiammatoria ma alcuni FANS (ibuprofene, aspirina) possono essere utilizzati a dosaggi inferiori e questo potrebbe aver inficiato la validità dei risultati per questi farmaci. Un secondo limite dello studio è stato l'impossibilità di accedere ai dati di morbidità e alle indicazioni per l'inizio del trattamento con FANS; una patologia concomitante che necessita di una prescrizione di FANS può da sola interferire con il trattamento antipertensivo. Infine, poiché il database non ha consentito di associare i rimborsi dei farmaci con la loro indicazione medica, non è stato possibile definire se i farmaci studiati sono stati usati solo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e non per altre patologie cardiovascolari. Per rafforzare i risultati dello studio è stata effettuata l'analisi di un sottogruppo di pazienti trattati solo con un farmaco antipertensivo ed è stata riscontrata un'associazione simile, ma i risultati non sono stati statisticamente significativi a causa di un campione meno numeroso. I risultati di questo studio osservazionale hanno evidenziato l'impatto che i FANS possono avere nella gestione dell'ipertensione arteriosa; inoltre, sottolineano l'importanza della loro interazione con ACE-inibitori e ARB, in quanto pazienti trattati con questi farmaci antipertensivi possono avere maggiore probabilità di ricevere un'intensificazione del trattamento antipertensivo quando esposti a FANS. Un'implicazione pratica potrebbe essere che i pazienti trattati o che necessitano di un trattamento frequente e/o cronico con FANS dovrebbero preferenzialmente richiedere un trattamento con farmaci antipertensivi che non interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sono necessari altri studi per valutare gli effetti dell'interazione di FANS e ACE-inibitori o ARB su morbidità e mortalità cardiovascolare.

L'esposizione a FANS determina un'intensificazione del trattamento antipertensivo,

specialmente in pazienti trattati con ACE-inibitori o ARB. Farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina dovrebbero essere evitati quando si prevede la prescrizione di FANS.

Parole chiave: FANS, farmaci antipertensivi, studio di coorte epidemiologico

Riferimenti bibliografici

Fournier JP et Al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (FANS) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* DOI 10.1007/s00228-012-1283-9, Epub ahead of print Apr 15, 2012.

La chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma uroteliale a piccole cellule migliora il *downstaging* patologico e gli *outcome* a lungo termine: i risultati di uno studio retrospettivo al MD Anderson Cancer Center

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

Il carcinoma uroteliale a piccole cellule (SCUC) è un tumore maligno aggressivo caratterizzato da una rapida progressione e da precoci metastasi microscopiche. Nella maggior parte dei centri, l'approccio attuale, che prevede un'iniziale cistectomia, ha portato a scarsi risultati e molti pazienti peggiorano dal punto di vista della stadiazione patologica, con conseguenti recidive e morte entro 2 anni dalla cistectomia. Alcuni casi recenti e il primo trial clinico prospettico riguardante il SCUC (*J Clin Oncol* 2009;27:2592-7) hanno suggerito un potenziale beneficio della chemioterapia neoadiuvante.

Obiettivo del presente studio retrospettivo è determinare l'influenza della chemioterapia neoadiuvante sulla sopravvivenza di pazienti con SCUC

Sono stati identificati 172 pazienti con SCUC trattati presso il MD Anderson Cancer Center (Texas, USA) tra il 1985 e il 2010. Per essere inclusi i pazienti dovevano avere un quadro anatomo-patologico compatibile con il carcinoma uroteliale con una componente a piccole cellule. I pazienti con una diagnosi equivoca sono stati esclusi. Sono stati raccolti i dati demografici, clinici e patologici, sul trattamento e le informazioni relative all'*outcome*. È stata riportata la stadiazione clinica preoperatoria. I dati sono stati analizzati per valutare la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza patologia-specifica (DSS) secondo il metodo Kaplan-Meier e gli effetti della chemioterapia neoadiuvante sulla sopravvivenza mediante un'analisi multivariabile con modelli proporzionali Cox.

La maggior parte dei pazienti erano uomini anziani bianchi con una età mediana di 69,3 anni e la maggior parte di essi (125, 73%) presentavano una malattia chirurgicamente resecabile (\leq cT4aN0M0); 13 non erano candidati alla chirurgia per le comorbidità, 12 avevano rifiutato l'intervento, 1 era stato sottoposto a resezione trans-uretrale (TURBT) di una lesione neoplastica T1 e 4 ma era privo di dati del *follow-up*. Dei 95 pazienti rimasti con in programma la cistectomia, 48 erano stati sottoposti ad una chemioterapia neoadiuvante e 47 ad un iniziale intervento chirurgico.

La chemioterapia neoadiuvante ha contribuito a migliorare lo stadio patologico con il 62% \leq pT1N0 alla cistectomia (PT0/TisN0: 58%). La OS mediana per il gruppo chemioterapia neoadiuvante era 159,5 mesi vs 18,3 mesi (95% CI, 14,8-25,5) nel gruppo cistectomia iniziale (*log-rank* $p < 0,001$). La DSS a 5 anni era del 79% per i pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante rispetto al 20% dei pazienti trattati con la chirurgia iniziale (*log-rank* $p < 0,001$). La maggioranza dei pazienti (94%) erano stati trattati con chemioterapia di combinazione a base di cisplatino (etoposide, cisplatino; metotrexate, vinblastina, doxorubicina, cisplatino; paclitaxel, metotrexate, cisplatino; cisplatino, gemcitabina, ifosfamide; etoposide, doxorubicina, cisplatino), il 73% con altre combinazioni (fosfamide, doxorubicina; gemcitabina, ciclofosfamide; gemcitabina, ciclofosfamide, paclitaxel; etoposide, carboplatino; vincristina, doxorubicina, ciclofosfamide; 5-fluorouracile, carboplatino).

I pazienti erano stati stadati clinicamente mediante tomografia computerizzata (TC) per valutare le metastasi e con una TURBT completa seguita da esame sotto anestesia per valutare l'estensione extra-organo (cT3b) e l'infiltrazione della parete pelvica (CT4b). I pazienti

sottoposti a cistectomia iniziale avevano avuto una maggiore probabilità di presentare malattia metastatica al momento dell'intervento rispetto a quelli sottoposti a chemioterapia neoadiuvante anche quando stadiati come cT1N0.

I risultati hanno, infatti, dimostrato che per i pazienti trattati con cistectomia iniziale, la chemioterapia adiuvante non aveva avuto alcun impatto sulla OS (OS mediana con chemioterapia adiuvante: 18,1 mesi; IC 95% 14,7-37,7; senza chemioterapia adiuvante: 18,3 mesi, 14,4-27,3 mesi; *log-rank* $p=0,686$).

Definendo *downstaged* le situazioni in cui la stadiazione patologica era inferiore alla stadiazione clinica e $\leq pT1N0$, 33 pazienti erano stati *downstaged*. Tra i pazienti trattati con terapia neoadiuvante, il 62% era stato *downstaged*, mentre solo il 9% nel gruppo chirurgico iniziale, senza chemioterapia neoadiuvante era stato *downstaged*. I pazienti con stadii clinici inferiori allo stadio III avevano una maggiore probabilità di essere *downstaged* con la chemioterapia neoadiuvante (OR: 7,79, 2,10-28,86). L'OR per *downstaged* patologico con la chemioterapia neoadiuvante rispetto alla chirurgia iniziale era 44,55 (10,39-191).

Un *downstaging* $\leq pT2N0M0$ da chemioterapia neoadiuvante aveva significativamente influenzato la sopravvivenza a lungo termine. Per i 36 pazienti con $\leq pT2N0M0$ all'intervento chirurgico, la OS mediana era 187 mesi e la DSS a 5 anni è stata del 94,4%. Non si sono registrate differenze significative di sopravvivenza tra quelli *downstaged* a $pT0N0M0$, $pT1N0M0$ e $pT2N0M0$. Al contrario, quelli con persistente $pT3$, N+ o M+ all'atto della chirurgia avevano una OS di 10,8 mesi e una DSS a 5 anni del 20,5% (*log-rank* $p<0,001$). Lo stadio clinico non era significativamente associato con OS (*log-rank* $p=0,18$); al contrario, lo stadio patologico è risultato significativamente associato con OS ($p<0,001$). Questa associazione era risultata significativa solo per i pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante ($p<0,001$) e non tra quelli sottoposti a cistectomia iniziale ($p=0,09$).

I pazienti con metastasi hanno continuato ad avere una prognosi infausta, con una sopravvivenza globale mediana di 11,8 mesi (9,2-15,8 mesi). Alcuni sopravvissuti a lungo termine sono stati osservati tra i pazienti con linfadenopatie al momento della diagnosi, che avevano mostrato una risposta clinica completa con la chemioterapia sistemica seguita da cistectomia e linfadenectomia estesa ($n=8$; OS mediana 23,3 mesi, 20,9- ∞] e DSS mediana 21,8 mesi, 19,42- ∞) con sopravvivenza a 5 anni del 38%. In un paziente, la cistectomia iniziale era stata interrotta a causa di malattia persistente, ma dopo aver risposto alla chemioterapia, era stato sottoposto con successo al consolidamento chirurgico e, a distanza di più di 10 anni, era in vita e libero da malattia.

La chemioterapia neoadiuvante per il trattamento di SCUC è associata ad un alto tasso di *downstaging* patologico e a sopravvivenza significativamente più alta rispetto alle aspettative. Il *downstaging* patologico $\leq pT1N0$ può essere indicato come *marker* appropriato per un'eventuale guarigione. Il consolidamento chirurgico con cistectomia e linfadenectomia estesa deve essere considerato per i pazienti con metastasi linfonodali che hanno presentato un'ottima risposta alla chemioterapia.

Nonostante lo studio sia di piccole dimensioni e disegnato come analisi retrospettiva, nel contesto di una malattia rara quale il SCUC, questi risultati suggeriscono la chemioterapia neoadiuvante come approccio standard nel trattamento del SCUC.

Parole chiave: SCUC, chemioterapia neoadiuvante, studio retrospettivo.

Referenze bibliografiche

Siobhan P. Lynch et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. Eur Urol 2012 – ahead of print-

Sicurezza ed efficacia delle strategie terapeutiche antitrombotiche in pazienti anziani affetti da fibrillazione atriale e infarto del miocardio senza sopralivellamento del tratto ST

A cura del dott. Vincenzo Urso

Sia il paziente con infarto acuto del miocardio (IMA) che quello affetto da fibrillazione atriale (FA) necessitano di una terapia antitrombotica. Numerosi trials clinici randomizzati hanno dimostrato che gli agenti antitrombotici riducono il rischio di eventi tromboembolici, prolungando la sopravvivenza in entrambe le condizioni quando vengono trattate separatamente. Tuttavia ci sono pochi dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di associazioni di farmaci antitrombotici in soggetti affetti sia da FA che da IMA senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). Sebbene le linee guida, oltre che l'opinione generale degli esperti, raccomandino l'utilizzo di una triplice terapia antitrombotica (aspirina + warfarin + clopidogrel), le evidenze a supporto di tali raccomandazioni sono limitate.

Il presente sottostudio retrospettivo del trial CRUSADE si è posto l'obiettivo di definire un modello di trattamento antitrombotico di combinazione in pazienti di età >65 anni con NSTEMI e FA e valutare gli effetti dell'associazione farmacologica sugli esiti clinici post-dimissione ospedaliera.

Utilizzando i registri provenienti dallo studio CRUSADE (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines*) sono stati raccolti i dati dei pazienti di età >65 anni arruolati, trattati per NSTEMI e con concomitante FA. I dati ottenuti dai registri utilizzati (*MEDICARE*, programma di assicurazione fornito dal governo dagli Stati Uniti) comprendevano: anamnesi familiare e patologica, presentazione clinica, terapia medica prima e dopo il ricovero, decorso durante il ricovero (comprendente procedure terapeutiche ed esiti), motivo di dimissione ed esiti clinici longitudinali. In totale sono stati analizzati i dati relativi a 76.313 pazienti trattati per NSTEMI in 514 ospedali degli Stati Uniti nel periodo tra Gennaio 2003 e Dicembre 2006. Gli eventi clinici post-dimissione sono stati classificati attraverso i codici dell'*International Classification of Diseases Ninth Revision* (ICD-9). L'obiettivo primario dello studio comprendeva: evento cardiaco maggiore ad 1 anno definito come *endpoint* composito per morte, ricovero per IMA ricorrente o per stroke ischemico. L'obiettivo secondario comprendeva: ricovero ad 1 anno per episodio di sanguinamento maggiore (emorragia gastrointestinale o intracranica, emartrosi, emopericardio, ematuria, emottisi, epistassi, emorragia non specificata, anemia acuta post-emorragica).

In totale, 7.619 soggetti trattati per NSTEMI presentavano una concomitante FA, di questi il 52,2% era maschio, l'età media del campione era di 80 anni (*range* interquartile 74-85 anni). La prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari era alta: il 34,7% era diabetico, il 9,9% fumatore, il 50,3% dislipidemico e il 34,1% ha avuto un episodio precedente di IMA. Le strategie terapeutiche antitrombotiche intraprese dopo l'episodio acuto hanno compreso: aspirina in monoterapia (29%), aspirina + clopidogrel (37%), warfarin in monoterapia (7%), warfarin + aspirina (17%), warfarin + aspirina + clopidogrel (10%). I pazienti trattati con triplice terapia, warfarin + aspirina + clopidogrel, presentavano più frequentemente fattori di rischio cardiovascolari, ma avevano una *clearance* della creatinina mediana più alta ed un rischio di sanguinamento ospedaliero predetto più basso rispetto agli altri gruppi di trattamento. I soggetti in terapia con sola aspirina o solo warfarin o con la combinazione aspirina + warfarin sono stati sottoposti con minore frequenza ad intervento di angioplastica percutanea. I pazienti di tutti i gruppi di trattamento presentavano lo stesso rischio di stroke, evinto dai valori simili di punteggio dell'indice CHADS₂*

Ad un anno di distanza, il 33,1% dei pazienti ha presentato un evento cardiaco maggiore (composito per morte o nuovo ricovero per IMA o stroke ischemico); 1982 pazienti sono deceduti (26,0%), e 654 (8,6%) hanno avuto riammissione per IMA, mentre 184 pazienti (2,4%) hanno avuto un ricovero per ictus ischemico. La mortalità è risultata del 30,8% per aspirina in monoterapia, 23,9% per aspirina + clopidogrel, 29,3% per warfarin in monoterapia, 25,4% per warfarin + aspirina, 18,2% per warfarin + aspirina + clopidogrel. Da un'analisi non aggiustata per le variabili si evinceva una riduzione della mortalità all'intensificarsi della terapia antitrombotica, tuttavia dopo una correzione delle variabili multiple, il rischio di eventi cardiaci maggiori ad un anno non differiva tra le varie strategie di trattamento rispetto alla sola aspirina in monoterapia. Un andamento simile si è osservato in una analisi secondaria del tasso di eventi cardiaci maggiori a 30 giorni (10,8% per aspirina, 8,7% per aspirina + clopidogrel, 8,4% per warfarin, 7,1% per warfarin + clopidogrel e 6,6% per warfarin + aspirina +

clopidogrel). In relazione alla monoterapia con aspirina, l'HR aggiustato per aspirina + clopidogrel era 1,06 (IC 95% 0,88-1,27, $p = 0,56$); per solo warfarin era 0,72 (0,53-0,99, $p = 0,045$); per warfarin + aspirina era 0,70 (0,55-0,90, $p = 0,0053$); e per warfarin + aspirina + clopidogrel era 1,12 (0,81-1,55, $p = 0,48$). La differenza tra i vari trattamenti presentava un valore totale di $p = 0,0042$.

Ad un anno, il 12,2% della popolazione in studio è stata ricoverata almeno una volta per sanguinamento maggiore. Il rischio più alto di sanguinamento ad un anno si è osservato nei gruppi trattati con combinazioni di più farmaci antitrombotici anche dopo correzione per i fattori di rischio di sanguinamento. I pazienti trattati con triplice terapia (aspirina + clopidogrel + warfarin) hanno presentato il più alto tasso di sanguinamento (14,9%). Un simile incremento del rischio di sanguinamento associato all'intensificarsi del trattamento antitrombotico si è osservato attraverso un'analisi secondaria del tasso di sanguinamento a breve termine. Il tasso di sanguinamento non aggiustato a 30 giorni risultava del 2,4%, 3,0%, 2,7%, 3,9% e 4,1% rispettivamente per aspirina, aspirina + clopidogrel, warfarin, warfarin + aspirina, warfarin + aspirina + clopidogrel. L'HR aggiustato a 30 giorni per aspirina + clopidogrel era 1,38 (0,97-1,97, $p = 0,073$); per warfarin in monoterapia era 1,13 (0,63-2,01, $p = 0,69$); per warfarin + aspirina era 1,75 (1,18-2,59, $p = 0,0055$); e per warfarin + aspirina + clopidogrel risultava 2,02 (1,18-2,59, $p = 0,0055$).

Alla luce dei risultati ottenuti, questo studio ha dimostrato che in un largo campione di pazienti di età >65 anni che hanno avuto un episodio NSTEMI con concomitante FA, l'attuazione di una triplice terapia antitrombotica warfarin + aspirina + clopidogrel è risultata associata ad aumentato rischio di sanguinamento, ma a un simile rischio cardiovascolare rispetto alla sola aspirina. L'associazione warfarin + aspirina è risultata preferibile in quanto ha ridotto il rischio cardiovascolare, apportando solo un modesto aumento del rischio di sanguinamento.

L'editoriale di accompagnamento riprende il concetto che forse la triplice terapia antitrombotica espone i pazienti ad un rischio eccessivo di sanguinamento, non supportato da una reale riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. In pazienti con NSTEMI, in genere è consigliato 1 anno di trattamento antitrombotico ed i cardiologi preferiscono la doppia terapia rispetto alla terapia con un singolo farmaco, in genere aspirina. L'associazione preferita è aspirina e clopidogrel, il cui effetto collaterale maggiore è rappresentato da un aumentato rischio di sanguinamento rispetto all'aspirina da sola. L'editoriale sottolinea anche alcuni limiti dello studio, per esempio il fatto che i pazienti che ricorrono a Medicare sono in genere meno assicurati rispetto ai pazienti che godono di assicurazioni private, fattore che potrebbe aver alterato i risultati e over-stimato glie venti. È noto infatti che spesso la classe socioeconomico è uno dei maggior determinanti dell'andamento della patologia. Inoltre, sebbene gli autori abbiano utilizzato correttamente una analisi multivariata per l'incidenza aggiustata di eventi clinici, essi hanno posto l'utilizzo di aspirina come trattamento di riferimento nella FA, laddove è ben noto essere il warfarin il *gold standard* terapeutico. Utilizzando solamente l'aspirina come riferimento potrebbe essere stato sovrastimato il rischio di sanguinamento conseguente all'aggiunta di ulteriori terapie antitrombotiche. Probabilmente sarebbe stato più ragionevole utilizzare il warfarin come trattamento riferimento e successivamente calcolare il rischio conseguente all'aggiunta di aspirina o di clopidogrel o della triplice terapia con warfarin+aspirina+clopidogrel.

Parole chiave: terapia antitrombotica, stroke, trial CRUSADE, rischio cardiovascolare

Conflitto di interesse: alcuni autori dello studio hanno ricevuto fondi da parte di aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Fosbol EL et al. Safety and effectiveness of antithrombotic strategies in older adult patients with atrial fibrillation and non-ST elevation myocardial infarction. Am Heart J. 2012 Apr;163(4):720-8. Epub 2012 Mar 14.

Verheugt FWA. Triple antithrombotic therapy after coronary stenting in the elderly with atrial fibrillation: Necessary or too hazardous? Am Heart J. 2012 Apr, doi:10.1016/j.ahj.2012.01.018

Note:

* l'indice CHADS₂ è un nuovo algoritmo di classificazione del rischio di ictus, costruito a partire dai precedenti schemi, l'AFI (Atrial Fibrillation Investigators) e lo SPAF III (Stroke Prevention and Atrial). Il sistema CHADS₂ assegna un punto ciascuno per la presenza di insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età superiore o uguale ai 75 anni o diabete mellito, e 2 punti nel caso di storia di ictus o di attacco ischemico transitorio. Il calcolo dell'indice CHADS₂ consente una migliore valutazione del rischio di stroke in pazienti con FA.

L'inibizione cronica della fosfodiesterasi 5 migliora la cardiomiopatia diabetica

A cura del Dott.ssa Elisa Benetti

È stato dimostrato che gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i) sono in grado di esercitare effetti cardioprotettivi. Tuttavia, sebbene vi siano numerosi dati sperimentali preclinici, sono stati condotti pochi studi sull'uomo e non è mai stato valutato l'effetto dell'inibizione della PDE5 nella patologia cardiaca non ischemica. Inoltre, nessuno degli studi finora condotti ha valutato gli effetti di questi farmaci distinguendo tra azione cardiaca diretta e azioni secondarie indirette.

Scopo dello studio, prospettico, randomizzato in doppio cieco e controllato vs placebo è stato documentare le variazioni cardiache intrinseche associate all'inibizione cronica della PDE5 nella cardiomiopatia diabetica valutando gli effetti cardiaci e sistemici che accompagnano la somministrazione di sildenafil (100 mg/die) per 3 mesi in un'ampia coorte di pazienti con miopatia cardiaca diabetica.

Sono stati inclusi pazienti maschi, reclutati dagli ambulatori del Policlinico Umberto I-dell'Ospedale Universitario Sapienza di Roma tra 2008-2009. I criteri di inclusione sono stati: età 35-75 anni, durata del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) >1 anno, emoglobina glicata (HbA1c) <10%, pressione arteriosa ≤130/80 mmHg trattata o non, BMI <40 kg/m². I criteri di esclusione sono stati: uso di insulina, tiazolidinedioni o spironolattone; uso precedente o corrente di iPDE5; abuso di sostanze; storia di patologie cardiovascolari; retinopatia proliferativa; neuropatia autonoma; sintomi e/o segni di patologia ischemica cardiaca; controindicazioni all'uso del sildenafil o alla Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR). Non sono state ammesse variazioni nelle terapie concomitanti (antipertensivi, statine, antidiabetici orali, etc) assunte tra i 3 mesi precedenti lo studio e 1 mese dopo il suo completamento. Informazioni riguardanti gli eventi avversi sono state raccolte mensilmente mediante visite di *follow-up* e settimanalmente attraverso interviste telefoniche. L'aderenza al trattamento è stata monitorata con una conta mensile del numero delle capsule. Il volume finale diastolico del ventricolo sinistro (EDV), il volume finale sistolico (ESV), il volume di *stroke* (SV), l'*output* cardiaco (CO), la frazione di eiezione e la massa ventricolare sinistra sono stati misurati mediante risonanza magnetica (cine-MR) e indicizzati all'area della superficie corporea. L'esame è stato effettuato alla visita 2 (tempo 0) e 5 (+3 mesi). La cinetica, la deformazione, la torsione, il ritorno e lo *strain*¹ cardiaco sono stati misurati mediante *tagging* miocardico². I parametri metabolici sono stati valutati ad ogni visita: glicemia basale e post-prandiale, insulina, HOMA-index³, HbA1c, eGFR e microalbuminuria nelle 24 h. I *marker* di rimodellamento cardiaco e di infiammazione (BNP, pro-BNP, TGF-beta, MCP1, PINP) e i *marker* della funzione endoteliale (endotelina-1, VEGF) sono stati misurati alle visite 2, 5 e 6 (+ 1 mese post-trattamento). I pazienti sono stati randomizzati (1:1, tramite randomizzazione a blocchi) a ricevere sildenafil 100 mg/die (25 mg alle 8:00, 25 mg alle 16:00, 50 mg alle 22:00) o placebo per 3 mesi.

L'*outcome* primario è stato l'angolo di torsione ventricolare sinistro; è stata ritenuta significativamente rilevante una variazione di 3 gradi. Dei 108 pazienti sottoposti a *screening*, 66 sono stati dichiarati eleggibili e 59 sono stati randomizzati a sildenafil (n=30) o placebo (n=29). Al basale le caratteristiche dei due gruppi erano simili (età 60,3±7,4 anni; durata del diabete ~6 anni; BMI ~28 kg/m²; HbA1c ~7,7%) e alla risonanza tutti i pazienti presentavano immagini con caratteristiche compatibili al rimodellamento cardiaco indotto dalla cardiomiopatia diabetica non ischemica (*strain* circonferenziale ridotto: -12,6±3,1%; torsione

ventricolare sinistra incrementata: $18,4 \pm 4,6$ e rapporto massa/volume del ventricolo sinistro incrementato: $2,1 \pm 0,5$ g/mL. Hanno concluso lo studio 54 pazienti. Non sono stati riportati eventi avversi correlati al farmaco. Rispetto al placebo, il sildenafil ha prodotto un significativo miglioramento sulla torsione e sullo *strain* ($p < 0,001$), sull'indice del volume finale diastolico (EDVi), sull'indice di concentricità (Massa ventricolare sinistra/EDV, $p = 0,021$) e sulla *performance* cardiaca.

Valutazioni post-trattamento (dopo 3 mesi) all'interno dei gruppi hanno rivelato una significativa riduzione dell'angolo di torsione ventricolare sinistro nel gruppo sildenafil ($-3,89 \pm 3,11^\circ$, $p < 0,0001$; placebo, $+2,13 \pm 2,35^\circ$, $p < 0,0001$), anche lo *strain* intra-miocardico è risultato significativamente migliorato nel gruppo sildenafil ($-3,30 \pm 1,86\%$, $p < 0,0001$), mentre è peggiorato nel gruppo placebo ($+1,22 \pm 1,84\%$, $p = 0,003$).

Tutte le correlazioni presenti al basale tra parametri cardiaci, indici metabolici e pressione arteriosa non sono state più osservate dopo il trattamento con sildenafil, mentre si sono mantenute nel gruppo placebo, suggerendo così che il farmaco ha esercitato un marcato effetto sulla funzione ventricolare sinistra indipendentemente dalle altre determinanti.

L'analisi della morfologia cardiaca non ha dimostrato variazioni nella massa cardiaca, mentre è stato rilevato un significativo incremento dell'EDVi e una significativa riduzione nel rapporto massa/volume nel gruppo sildenafil ($-0,17 \pm 0,35$ g/mL, $p = 0,013$) rispetto al placebo ($+0,02 \pm 0,35$ g/mL, $p = 0,431$), confermando un miglioramento nel rilassamento ventricolare sinistro e nell'effetto anti-rimodellamento. Il miglioramento della contrazione ventricolare sinistra indotto da sildenafil è stato accompagnato da consistenti cambiamenti della geometria e della *performance* della camera con un miglioramento nel rapporto massa/volume del $6,5 \pm 11\%$ rispetto al placebo ($p = 0,021$).

Il trattamento con sildenafil ha prodotto anche un miglioramento, rispetto al placebo, nel volume di *stroke*, nell'*output* cardiaco e nell'indice cardiaco (rispettivamente $p = 0,042$, $p = 0,008$, $p = 0,003$).

Per quanto riguarda i biomarker serici, il trattamento con sildenafil ha prodotto una significativa variazione solo del TGF-beta ($-5,26 \pm 9,67$ vs placebo: $2,44 \pm 8,20$ ng/mL, $p = 0,009$) e del MCP1 ($-75,30 \pm 159,9$ vs placebo $5,88 \pm 84,2$ pg/mL, $p = 0,032$).

Questo studio ha caratterizzato per la prima volta gli stadi precoci della cardiomiopatia diabetica, dimostrando che in questa coorte di uomini con T2DM l'inibizione cronica della PDE5 esercita effetti anti-rimodellamento migliorando il rapporto massa/volume del ventricolo sinistro, la torsione e lo *strain* cardiaco attraverso un effetto miocardico endotelio-indipendente, accompagnato da cambiamenti nei *marker* infiammatori serici.

Come limiti, gli autori riportano che, in contrasto a quanto dimostrato precedentemente da Guazzi M. et al. (Circ Heart Fail. 2011;4:8-17), il presente studio non ha rilevato alcuna variazione dell'indice di massa ventricolare sinistra e dei livelli di NTPro-BNP. Questo può essere dovuto rispettivamente alla breve durata del trattamento (3 vs 12 mesi) e ai criteri di inclusione dello studio che hanno previsto il reclutamento di pazienti con patologia allo stadio iniziale. Un secondo limite riguarda la mancanza di una valutazione quantitativa della fibrosi diffusa, che potrebbe aver favorito la sovrastima degli effetti e quindi l'azione anti-fibrotica del sildenafil.

Lo studio dimostra che la contrazione disfunzionale ventricolare sinistra nella cardiomiopatia diabetica può essere migliorata dall'inibizione cronica delle PDE5 attraverso un meccanismo anti-rimodellamento indipendente da fattori vascolari, endoteliali o metabolici.

Questi risultati necessitano di ulteriori studi finalizzati a comprendere i meccanismi coinvolti nell'effetto anti-rimodellamento del sildenafil e di studi con *outcome* a lungo termine per quantificare i rischi e i benefici del trattamento.

Parole chiave: sildenafil, cardiomiopatia diabetica, RCT

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Riferimento bibliografico:

Giannetta E, et al.; Chronic Inhibition of Cyclic GMP Phosphodiesterase 5A Improves Diabetic Cardiomyopathy: A Randomized, Controlled Clinical Trial using Magnetic Resonance Imaging with Myocardial Tagging *Circulation* 2012;125: 2323-2333.

¹ Per strain ci si riferisce ad un parametro che rappresenta la deformazione di un oggetto relativamente alle proprie dimensioni originarie ed è solitamente espresso in percentuale.

² Il tagging miocardico è una procedura applicata nell'ambito dell'imaging che si basa sulla marcatura magnetica del tessuto miocardico e sulla successiva valutazione della deformazione della marcatura stessa durante il ciclo cardiaco.

³ L'HOMA index è un indice utilizzato per valutare l'insulino-resistenza, si basa su un modello omeostatico matematico che considera le concentrazioni sieriche di glucosio e insulina a digiuno.

Azitromicina e rischio di morte per cause cardiovascolari

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Serena Bodei

L'azitromicina, macrolide ad ampio spettro d'azione, sembra avere un minimo effetto cardiotossico, sebbene siano note le proprietà proaritmiche di alcuni membri di questa classe di antibiotici (eritromicina e claritromicina), potenziali responsabili di morti cardiache improvvise. La letteratura non fornisce, però, una visione unanime. Molti sono, infatti, gli autori che attribuiscono all'azitromicina un importante ruolo nello sviluppo di aritmie potenzialmente fatali. Prolungamenti dell'intervallo QT, torsioni di punta e tachicardie ventricolari polimorfiche senza prolungamento dell'intervallo QT sono state descritte in pazienti con ECG normale al basale dopo l'assunzione di azitromicina; la FDA ha segnalato almeno 20 casi di torsione di punta associati all'assunzione di questo farmaco.

Lo scopo del lavoro è quello di studiare la mortalità in pazienti trattati con azitromicina. L'ipotesi degli autori è che la terapia con questo antibiotico possa aumentare la mortalità per cause cardiovascolari, soprattutto la morte cardiaca improvvisa.

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo. È stata studiata una coorte di pazienti del programma Medicaid (Tennessee, USA) costruita per indagare l'aumento del rischio di morte per cause cardiache a seguito degli effetti proaritmici di farmaci assunti per brevi periodi. Sono stati inclusi i pazienti ai quali è stata prescritta azitromicina fra il 1992 (anno in cui è stato introdotto il farmaco negli USA) ed il 2006, che al momento della prescrizione, soddisfacevano i criteri di eleggibilità. Tali criteri sono stati formulati per escludere pazienti ad alto rischio di morte indipendentemente dal trattamento a breve termine con farmaci proaritmici. La coorte era formata da pazienti con età compresa fra 30 e 74 anni, senza rischio di morte per cause non cardiovascolari, non noti per abuso di droghe, che non fossero stati ospiti di case di riposo o ricoverati nell'anno o nei 30 giorni precedenti la prescrizione. Il tempo di adesione allo studio Medicaid richiesto era almeno pari a 365 giorni, con ricorso abituale alle cure mediche. I pazienti avevano assunto azitromicina (347.795 prescrizioni), amoxicillina (1.348.672), ciprofloxacina (264.626) o levofloxacina (193.906); 1.391.180 erano, invece, i controlli. Lo studio prevedeva periodi di controllo (di durata simile alla terapia antibiotica) durante i quali i pazienti non assumevano alcun antibiotico; per ogni prescrizione di azitromicina venivano identificati quattro di questi periodi. I pazienti del gruppo controllo dovevano soddisfare i criteri di eleggibilità il primo giorno del periodo di controllo e non dovevano aver assunto nessun antibiotico incluso nello studio nei 30 giorni precedenti.

L'endpoint primario era la morte per cause cardiovascolari e la morte per qualsiasi causa.

I pazienti ai quali è stata prescritta azitromicina erano prevalentemente donne (77,5%), con un'età media di 49 anni, che frequentemente assumevano farmaci per patologie cardiovascolari e respiratorie, con accessi in Pronto Soccorso e che avevano assunto in precedenza antibiotici. I controlli avevano caratteristiche demografiche sovrapponibili; mentre, i pazienti con prescrizioni di ciprofloxacina o levofloxacina avevano più frequentemente complicanze legate al diabete, incontinenza o impiego di sedia a rotelle/deambulatore. Il rischio cardiovascolare era più alto nei pazienti trattati con amoxicillina, ciprofloxacina e levofloxacina vs azitromicina. Le principali indicazioni all'uso di azitromicina ed di amoxicillina sono state infezioni dell'orecchio, del naso, delle vie aeree superiori o bronchiti; mentre la ciprofloxacina è stata soprattutto prescritta per infezioni del tratto genitourinario; la

levofloxacin è stata, invece, prescritta per infezioni delle vie aeree, del distretto otorinolaringoiatrico, e dell'apparato urogenitale.

Fra i pazienti che hanno assunto azitromicina sono state registrate 29 morti per cause cardiovascolari (85,2 per 1 milione di prescrizioni), di cui 22 morti cardiache improvvise (64,6 per 1 milione di prescrizioni). Nel gruppo di controllo si sono registrate 41 morti per cause cardiovascolari (29,8 per 1 milione di prescrizioni), di cui 33 morti cardiache improvvise (24,0 per 1 milione di prescrizioni). Fra i pazienti che hanno assunto amoxicillina si sono registrate 42 morti per cause cardiovascolari (31,5 per 1 milione di prescrizioni), di cui 29 morti cardiache improvvise (21,8 per 1 milione di prescrizioni).

Nel corso di 5 giorni di trattamento, i pazienti che hanno assunto azitromicina hanno mostrato un aumentato rischio di morte cardiovascolare rispetto ai controlli (HR 2,88; IC 95%, 1,79 - 4,63; $p < 0,001$) e di morte per qualunque causa (HR, 1,85; IC 95%, 1,25 - 2,75; $p = 0,002$). Non vi era, di contro, un aumento del rischio di morte per cause non cardiovascolari. A 10 giorni dalla prescrizione, il rischio di morte cardiovascolare continuava ad essere elevato (HR, 1,86; IC 95%, 1,27 - 2,73; $p = 0,002$), mentre il rischio di morte per qualsiasi causa non è significativamente aumentato (HR, 1,27; IC 95%, 0,92 - 1,75; $p = 0,20$). Nei pazienti che hanno assunto amoxicillina non si è registrato alcun aumento del rischio di morte né cardiovascolare, né non cardiovascolare, né per qualsiasi causa a 5 o 10 giorni dalla prescrizione. Confrontata con amoxicillina, quindi, azitromicina è stata associata ad un maggior rischio di morte cardiaca improvvisa (HR, 2,49; IC 95%, 1,38 - 4,50; $p = 0,002$) e per altre cause (HR, 2,02; IC 95%, 1,24 - 3,30; $p = 0,005$), con una stima pari a 47 morti per cause cardiovascolari in più su 1 milione di trattamenti con azitromicina nella popolazione studiata. Riferendosi invece ai pazienti a maggior rischio per malattie cardiovascolari, le morti in eccesso stimate, a 5 giorni, sono 245 per milione di trattamenti con azitromicina vs amoxicillina. A 10 giorni dalla prescrizione il rischio di morte cardiovascolare ha continuato ad essere più elevato con azitromicina (HR, 1,87; IC 95%, 1,16 - 3,01; $p = 0,01$), pur non aumentando dal giorno 6 al giorno 10; il rischio di morte per qualsiasi causa non è significativamente aumentato. Il rischio di morte cardiaca improvvisa è risultato significativamente più elevato con azitromicina vs ciprofloxacina (HR, 3,49; IC 95%, 1,32 - 9,26; $p = 0,01$), mentre la differenza non è stata significativa in pazienti trattati con levofloxacin (HR, 1,50; IC 95%, 0,82 - 2,72; $p = 0,18$). Non è stato rilevato un aumento statisticamente significativo del rischio di morte per qualsiasi causa con azitromicina vs ciprofloxacina (HR, 1,75; IC 95%, 0,91 - 3,37; $p = 0,09$). La mortalità non è cambiata significativamente con azitromicina vs levofloxacin (HR per cause cardiovascolari, 1,27; IC 95%, 0,66 - 2,47; $p = 0,48$ - HR per qualsiasi causa, 1,07; IC 95%, 0,61 - 1,85; $p = 0,82$).

Alla luce di questi risultati, gli autori concludono che, durante un trattamento di 5 giorni con azitromicina vi è un piccolo incremento assoluto della probabilità di andare incontro a morte cardiaca improvvisa, evidente soprattutto nei pazienti a maggior rischio cardiovascolare. Un limite di questo studio è la presenza di fattori di confondimento che possono aver aumentato il rischio di morte cardiovascolare. Questi fattori includono patologie cardiovascolari, altre condizioni patologiche pre-esistenti, fattori di rischio comportamentali associati a malattie cardiovascolari (ad esempio, fumo, elevato BMI, cattiva alimentazione e scarsa attività fisica), così come l'indicazione per la terapia antibiotica. Per ridurre il rischio di questi *bias*, sono stati inclusi i due distinti gruppi di controllo precedentemente descritti.

Durante una terapia di 5 giorni con azitromicina vi è un piccolo incremento assoluto della probabilità di andare incontro a morte cardiaca improvvisa, evidente soprattutto nei pazienti a maggior rischio cardiovascolare. Non si è stato registrato un aumento del rischio di morte per cause non cardiovascolari, pur aumentando il rischio di morte per qualsiasi causa. Il trattamento con azitromicina aumenta il rischio di morte cardiovascolare rispetto ad amoxicillina e ciprofloxacina, ma non vs levofloxacin.

Parole chiave: azitromicina, morte cardiovascolare, studio retrospettivo di coorte.

Conflitto di interesse: Alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche

Referenze bibliografiche:

Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012 May 17;366(20):1881-90.

Comportamento suicidario e disordini neuropsichici severi in seguito al trattamento con glucocorticoidi nella assistenza sanitaria di base

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il 50-80% dei pazienti con sindrome di Cushing è affetto da depressione e il 10% da psicosi o mania. L'associazione tra glucocorticoidi (GC) e mania/depressione è relativamente ben documentata, ma non vi è accordo sulla prevalenza di questi disturbi (1-50%). Mentre è chiara la relazione tra dose e rischio, non è altrettanto chiara l'associazione tra il rischio psichiatrico da GC ed età, sesso e patologie psichiatriche pre-esistenti. Infine esistono solo "case report" sull'associazione tra GC e delirio, attacchi di panico e comportamenti suicidari.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'incidenza di depressione, mania, delirio, attacchi di panico e comportamenti suicidari in pazienti in trattamento con glucocorticoidi seguiti da medici di base.

Lo studio analizza dati ottenuti dal database THIN (*Health Improvement Network*), un database Britannico in cui vengono registrati i dati relativi a pazienti seguiti da medici di medicina generale. Il medico riporta in questo registro informazioni cliniche sul paziente (reso anonimo dal software), inclusi dati demografici, diagnosi e prescrizioni. È stato dimostrato che il registro rappresenta correttamente i dati nazionali e che ha un alto livello di completezza per quanto riguarda le diagnosi e i trattamenti. Per minimizzare i *bias*, l'analisi è stata ristretta solo ai dati di alta qualità. Inoltre sono stati esclusi i dati riportati dal medico nei primi 6 mesi successivi alla presa in carico del paziente, dal momento che questi avrebbero potuto essere dati retrospettivi riguardanti patologie in anamnesi più che nuove occorrenze. I dati raccolti si riferiscono a pazienti >18 anni seguiti da 424 medici di medicina generale operanti in Gran Bretagna dal 1 gennaio 1990 al 31 dicembre 2008.

Per individuare i pazienti trattati, sono state prese in considerazione tutte le prescrizioni di GC orali (prednisolone, prednisone, idrocortisone, desametasone, triamcinolone, betametasone, metilprednisolone e deflazacort) e sono state escluse le prescrizioni di GC topici, inalatori o parenterali. Sono stati considerati effetti avversi psichici da GC le malattie diagnosticate dopo la prescrizione dei GC e non presenti nei 6 mesi precedenti l'inizio della terapia. Per quanto riguarda la somministrazione cronica di GC, sono stati considerati effetti avversi GC-dipendenti solo le malattie diagnosticate entro i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento. Per quanto riguarda la somministrazione periodica di GC, sono stati considerati nuovi trattamenti quelli iniziati dopo un'interruzione del trattamento di almeno 3 mesi.

Per quanto riguarda le diagnosi di malattia psichica, sono state innanzitutto considerate le diagnosi codificate di suicidio, tentato suicidio, depressione, mania, delirio/confusione/disorientamento e disordine da attacchi di panico. Inoltre sono state cercate le stesse patologie usando strategie diverse. Ad esempio, sono stati considerati depressi non solo i pazienti affetti da depressione unipolare ma anche quelli con sintomi depressivi (con basso tono dell'umore) o ai quali è stato prescritto un farmaco antidepressivo (anche in assenza di diagnosi). Da quest'ultima categoria, però, sono stati esclusi i pazienti codificati come affetti anche da ansia o attacchi di panico, per evitare di classificare come depresso un paziente affetto da disturbi d'ansia.

Due gruppi controllo sono stati presi in considerazione. Nel primo sono stati inclusi pazienti selezionati a caso tra quelli ai quali non erano somministrati GC, nel secondo sono stati inclusi pazienti affetti dalle stesse malattie per cui i GC sono stati prescritti ma ai quali non sono stati somministrati GC. Il gruppo dei controlli aveva una distribuzione simile per sesso ed età ed era bilanciato rispetto al medico curante. Per ciascun controllo è stata scelta una data casuale di entrata nello studio. Nello studio sono stati valutati circa 787000 cicli di trattamento che hanno interessato circa 373000 pazienti confrontati con circa 1225000 controlli. Tra i pazienti trattati, si conosceva la diagnosi di circa 261000 pazienti che necessitava il trattamento con GC (per un totale di 560000 cicli), confrontati con circa 661000 pazienti non trattati affetti dalla stessa

patologia. Le patologie più rappresentate erano infezioni delle basse vie aeree (38%), asma (30%), broncopneumopatia cronica ostruttiva (8%), polimialgia reumatica e arterite a cellule giganti (7%). Quest'ultima categoria era praticamente assente nel gruppo controllo. I pazienti inclusi erano più donne (60%) che uomini e il 24% di loro presentava in anamnesi disturbi neuropsichici.

L'incidenza di effetti avversi psichiatrici nei pazienti trattati con GC è stata di 15,7 (per persona-anno), più alta durante il primo ciclo (22,2), rispetto al secondo ciclo (14,0) e al terzo ciclo e successivi (11,7). L'aumentato rischio (HR) per tutte le patologie neuropsichiatriche nei pazienti trattati con GC è 3,26 (IC 95% =3,14-3,37) che diminuisce (HR 2,26, IC 95% =2,15-2,37) se il gruppo di controllo è stato quello con le stesse patologie. Il rischio assoluto di suicidio o tentato suicidio è stato basso (19 e 90 casi rispettivamente, osservati nell'intero studio), ma nella popolazione trattata questo rischio è stato 5-7 volte più alto (HR 5,27, CI 95% =3,82-7,29 rispetto alla popolazione totale; HR 6,89, IC 95% =4,52-10,50 rispetto alla popolazione con le stesse patologie). È stato anche notevole aumentato il rischio per delirio/confusione/disorientamento (HR 6,35, IC 95% =5,92-6,81 rispetto alla popolazione totale; HR 5,14, IC 95% =4,54-5,82 rispetto alla popolazione con le stesse patologie) e mania (HR 5,66, IC 95% =5,09-6,60 rispetto alla popolazione totale; HR 4,35, IC 95% =3,67-5,16 rispetto alla popolazione con le stesse patologie) con un rischio assoluto più alto (2030 casi in totale di delirio/confusione/disorientamento e 898 casi in totale di mania). È stato anche osservato un aumentato rischio di depressione (HR 2,60, IC 95% =2,49-2,70 rispetto alla popolazione totale; HR 1,83, IC 95% =1,72-1,94 rispetto alla popolazione con le stesse patologie) che è stata la patologia più frequentemente osservata (6918 casi in totale). Infine è stato osservato un aumentato rischio di disordine da attacchi di panico (HR 1,97, IC 95% =1,60-2,43 rispetto alla popolazione totale; HR 1,45, IC 95% =1,15-1,85 rispetto alla popolazione con le stesse patologie; 266 casi in totale).

Più alta è stata la dose giornaliera di GC più alto è stato il rischio di effetti avversi psichiatrici. Ad esempio, alla dose di 11-20 mg/die (di prednisolone o prednisolone equivalente) il rischio di depressione e mania è stato molto vicino a 1, diventando rispettivamente 2,03 e 5,18 ad una dose superiore ai 61 mg/die. Solo il disturbo da attacchi di panico è stato relativamente dose-indipendente. La presenza in anamnesi di disturbi neuropsichiatrici è stato associato ad un aumentato rischio di effetti avversi psichiatrici (con quasi esclusivo riferimento alla stessa patologia presente in anamnesi), mentre un trattamento precedente con i GC ha diminuito il rischio. Le donne sono state a più alto rischio di depressione e a più basso rischio di mania e delirio/confusione/disorientamento. Con l'aumentare dell'età, è aumentato il rischio di depressione, mania e delirio/confusione/disorientamento ed è diminuito il rischio di comportamento suicidario e disordine da attacchi di panico. I pazienti affetti da polimialgia reumatica e arterite a cellule giganti sono state a minor rischio di quelli affetti da infezioni delle basse vie aeree (abbattimento del rischio da 2 a 4 volte), relativamente ai disturbi per i quali è stato possibile effettuare questa analisi (depressione, mania e delirio/confusione/disorientamento). Tra i pazienti che hanno ricevuto cicli multipli di GC, quelli che hanno sofferto di disturbi psichici in seguito al trattamento, sono stati più a rischio di avere un effetto avverso dello stesso tipo.

In una pubblicazione precedente, il rischio di depressione maggiore da GC era stato stimato uguale a 3 volte. A proposito della dose-dipendenza, il "Boston Collaborative Drug Study" ha dimostrato una incidenza di sintomi psichiatrici severi del 1,3% nei pazienti trattati con un dosaggio di prednisone inferiore a 40 mg/die e del 18,4% nei pazienti trattati con un dosaggio di prednisone superiore a 80 mg/die. L'associazione tra anamnesi positiva per disturbi neuropsichiatrici e aumentato rischio di effetti avversi psichiatrici dimostrata in questo studio non era stata dimostrata da studi precedenti. D'altra parte, in questo studio è stato dimostrato che in pazienti con anamnesi positiva per un dato disturbo neuropsichiatrico, è diminuito il rischio GC-dipendente di ammalare di un altro disturbo psichiatrico. La più alta incidenza di effetti avversi psichiatrici durante il primo ciclo di trattamento, rispetto ai successivi, può essere spiegata assumendo che ad un paziente che ha mostrato disturbi psichiatrici al primo ciclo viene prescritto meno frequentemente un secondo ciclo di GC.

Il più importante punto di forza dello studio è il gran numero di pazienti analizzati che ha permesso di considerare separatamente i diversi disturbi psichiatrici. La principale debolezza è l'impossibilità di separare gli effetti psichici delle malattie per le quali i GC sono utilizzati dagli effetti dei GC. L'uso della popolazione di controllo affetta dalle stesse malattie, ma non trattata

da GC, risolve solo in parte la questione. Infatti, è probabile che i pazienti più gravi vengano più frequentemente trattati con GC rispetto a quelli meno gravi. Altro limite dello studio è l'aver dedotto la frequenza di effetti avversi utilizzando anche criteri indiretti (come, ad esempio, la prescrizione di antidepressivi) col rischio di una loro sovrastima. Comunque gli autori hanno preferito questa strategia per non sottostimare gli effetti avversi, cosa probabile nel caso in cui fossa stata considerata solo la diagnosi formalmente corretta.

I glucocorticoidi aumentano il rischio di comportamento suicidario e disturbi neuropsichiatrici. Informare i pazienti e i loro familiari e aumentare la consapevolezza dei medici di base potrebbe favorire una diagnosi precoce di questi effetti avversi.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea le dimensioni dello studio che offre dati importanti alla comunità internazionale. Sherwood Brown sottolinea che le differenze di genere nell'aumento del rischio psichico da GC sono relative al tipo di patologia considerata. Se le donne sono a maggior rischio depressione, gli uomini a maggior rischio per mania e delirio/confusione/disorientamento. Di particolare rilevanza nella pratica clinica è l'alto rischio di delirio/confusione/disorientamento nei pazienti al di sopra dei 70 anni (un rischio di 10 volte rispetto ai giovani). I medici devono prescrivere con cautela questi farmaci agli anziani e, comunque, monitorarli per la possibile insorgenza di questo effetto avverso. L'editorialista ritiene apprezzabile l'idea di aver utilizzato come gruppo controllo anche i pazienti affetti dalla stessa patologia in modo da poter escludere gli effetti psichici della malattia.

Parole chiave: Glucocorticoidi, effetti avversi psichiatrici, studio epidemiologico

Riferimenti bibliografici

Fardet L, et al Suicidal Behavior and Severe Neuropsychiatric Disorders Following Glucocorticoid Therapy in Primary Care. *Am J Psychiatry* 2012;169:491-497
Sherwood Brown E. An Epidemiological Approach to "Steroid Psychosis" *Am J Psychiatry* 2012;169:447-49.

Regimi antiretrovirali materni e infantili per prevenire la trasmissione postnatale dell'infezione da HIV-1: follow-up di 48 settimane dello studio BAN randomizzato controllato (Breastfeeding, Antiretrovirals and Nutrition)

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

In contesti con risorse limitate, nei quali non esiste alternativa sicura all'allattamento al seno, le linee guida WHO raccomandano una profilassi antiretrovirale alle madri con infezione da HIV o ai neonati durante l'allattamento, che dovrebbe essere esclusivo per i primi 6 mesi di vita e associato ad alimenti complementari appropriati per i successivi 6 mesi. Infatti, sebbene la trasmissione di HIV da madre a figlio sia stata globalmente ridotta, la trasmissione postnatale resta un problema.

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'effetto di 28 settimane di profilassi antiretrovirale materna o infantile sull'infezione da HIV-1 postnatale a 48 settimane.

Lo studio BAN è stato l'unico trial randomizzato controllato finora completato ad aver incluso madri e neonati cui è stata somministrata terapia antiretrovirale per la prevenzione della trasmissione postnatale di HIV-1.

Per lo studio, svolto nella clinica prenatale di Lilongwe in Malawi tra aprile 2004 e gennaio 2010, sono state arruolate 2369 madri HIV positive e i loro neonati. I criteri d'inclusione per le donne erano: gravidanza \leq a 30 settimane, età \geq a 14 anni, conta CD4 \geq a 250/ μ L (\geq 200/ μ L prima di luglio 2006), nessun farmaco antiretrovirale assunto in precedenza. Dopo il parto, madri e figli non potevano avere disturbi che precludessero la terapia; inoltre, il peso alla nascita del bambino doveva essere $>$ 2000 g.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose/die di nevirapina orale (200 mg le madri, 2 mg/kg i bambini), due dosi/die di zidovudina (300 mg e 2 mg/kg rispettivamente) e lamivudina (150

mg e 4 mg/kg) per 7 giorni. Alle madri è stato consigliato il divezzamento tra 24 e 28 settimane dal parto. Per ridurre la malnutrizione infantile, in seguito all'interruzione dell'allattamento al seno è stato fornito un alimento sostitutivo prodotto localmente e utilizzato nelle forme di malnutrizione acuta grave. In accordo con le linee guida, dal 2006 è stato somministrato cotrimossazolo alle madri con conta CD4 <500/ μ L (480 mg x 2/die) e a tutti i bambini \geq 6 settimane esposti ad HIV (240 mg/die) fino alla 36^a settimana di vita o indefinitamente, se infetti.

Le coppie madre-figlio sono state poi assegnate casualmente a uno dei seguenti regimi terapeutici della durata di 28 settimane: I gruppo: triplice terapia antiretrovirale materna (gruppo profilassi materna: lamivudina e zidovudina 2/die per 28 settimane, nevirapina 200 mg/die per 14 giorni e 200 mg x 2/die dal giorno 15 alla 28^a settimana, n=849)*; II gruppo: nevirapina somministrata ai bambini in dosi crescenti con l'età (gruppo profilassi infantile: 10 mg/die per 2 settimane, 20 mg/die fra la 3^a e la 18^a settimana, e 30 mg/die fra la 19^a e la 28^a, n=852); III gruppo: nessun antiretrovirale postnatale dopo la prima settimana (gruppo di controllo, n=668). Inoltre sono state assegnate a uno di due gruppi di intervento nutrizionale (con o senza supplemento lipidico). La terapia è stata interrotta dopo 28 settimane o quando le donne hanno smesso di allattare. I pazienti e lo staff clinico locale non erano in cieco, mentre tutti gli altri sperimentatori sì.

Le visite di controllo sono state effettuate alle settimane 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 21, 24, 28, 32, 42 e 48; il test per l'infezione da HIV ai bambini è stato eseguito alla nascita e alle settimane 2, 12, 28 e 48. I bambini che a 2 settimane erano diventati infetti e le loro madri sono usciti dallo studio.

A marzo 2008, un'analisi *ad interim* dei dati delle prime 1857 coppie madre-figlio ha evidenziato un rischio di trasmissione dell'infezione da HIV significativamente maggiore nel gruppo di controllo rispetto agli altri gruppi, per cui è stato interrotto l'arruolamento per questo gruppo a 668 delle 806 coppie previste; coloro che avevano partorito da meno di 21 settimane è stato proposto di passare a uno dei due regimi di profilassi antiretrovirale. In caso di accettazione le coppie madre-figlio uscivano dallo studio.

Al termine dello studio BAN, è stato confermato che a 28 settimane dal parto i bambini di entrambi i gruppi sperimentali avevano un rischio più basso di trasmissione postnatale dell'infezione da HIV rispetto al gruppo di controllo. Non è stata riportata interazione significativa fra l'intervento nutrizionale e quello antiretrovirale, per cui nel presente studio l'attenzione è stata focalizzata su quest'ultimo.

Nel presente studio è stato valutato l'effetto di 28 settimane di profilassi antiretrovirale materna o infantile sull'infezione postnatale da HIV o la morte a 48 settimane, e sono stati esaminati la sicurezza e gli effetti dello svezzamento a 6 mesi dal parto, gli eventi avversi gravi, le morti materne e infantili.

L'endpoint primario di efficacia era l'identificazione di infezione da HIV a 48 settimane nei bambini che non erano infetti a 2 settimane e in tutti i bambini. L'endpoint secondario di efficacia era l'infezione infantile o la morte a 48 settimane, nei bambini che erano vivi e non infetti a 2 settimane e in tutti.

Delle 2382 coppie arruolate, 1829 hanno completato il *follow-up* a 28 settimane. Le caratteristiche dei vari gruppi erano ben bilanciate. Le madri hanno riferito di aver assunto tutti i farmaci previsti, in media l'89 \pm 20% delle volte, e di averli somministrati ai figli il 94 \pm 14% delle volte. A 48 settimane, erano state perse al *follow-up* 173 coppie del gruppo profilassi materna (20%), 172 nel gruppo profilassi infantile (20%) e 126 (19%) nel gruppo di controllo. La frequenza di allattamento esclusivo al seno a 24 settimane era alta in tutti i gruppi, alla 28^a settimana, queste proporzioni si erano ridotte drasticamente a meno del 10% in tutti i gruppi. A 32 settimane dal parto, le donne che hanno riferito di non aver allattato dalla 28^a settimana sono state il 96% nei gruppi di trattamento e l'88% nel gruppo di controllo (p<0,0001). I bambini che si sono infettati tra la 2^a e la 48^a settimana di vita sono stati 30 nel gruppo profilassi materna, 25 nel gruppo profilassi infantile e 38 nel gruppo di controllo. Di queste infezioni, 28 (30%) si sono verificate dopo la 28^a settimana (9, 13 e 6 casi rispettivamente nei tre gruppi). Il rischio cumulativo di trasmissione dell'infezione a 48 settimane era significativamente più elevato nel gruppo di controllo (7%, IC 95%: 5-9%) rispetto agli altri (4%; 3-6%; p=0,0273 con profilassi materna e 4%; 2-5%; p=0,0027 con profilassi infantile). La riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV dalla settimana 2 alla 48 era 38% (9-67%) e 48% (23-74%) nei due gruppi di trattamento. In tutti i bambini, indipendentemente

dallo stato dell'infezione a 2 settimane, il rischio di infezione da HIV a 48 settimane era 12% (9-15%) nel gruppo di controllo vs 10% (7-12%) in quello di profilassi materna ($p=0,1436$) e 8% (6-10%) in quello nevirapina infantile ($p=0,0063$). I risultati sono stati confermati dopo aggiustamento per i fattori di rischio materni di trasmissione dell'infezione (conta CD4, età, allattamento al seno). Continuare l'allattamento al seno era un fattore predittore indipendente della trasmissione dell'infezione di HIV a 48 settimane (HR: 9,06; 3,83-21,4; $p<0,0001$). L'effetto della profilassi antiretrovirale era significativo solo in caso di allattamento al seno. L'incidenza cumulativa di infezione da HIV o morte in tutti i bambini a 48 settimane era 15% (12-18%) nel gruppo di controllo vs 12% (10-15%) nel gruppo antiretrovirale materno ($p=0,1327$) e 11% (8-13%) nel gruppo nevirapina infantile ($p=0,0058$).

L'incidenza di eventi avversi gravi nei bambini è stata maggiore tra 29 e 48 settimane rispetto al periodo precedente (1,1; 1,0-1,2 vs 0,7; 0,7-0,8 per 100 pazienti a settimana; $p<0,0001$), con un rischio aumentato di diarrea, malaria, disturbi della crescita, tubercolosi e morte. Sono morti 75 bambini in 48 settimane, 38 dei quali dopo 28 settimane; il verificarsi e la causa della morte non erano correlati al gruppo di appartenenza. Nove donne sono morte fra 2 e 48 settimane dopo il parto (una nel gruppo profilassi materna, due nel gruppo profilassi infantile, sei nel gruppo di controllo).

Lo studio ha dimostrato che la profilassi antiretrovirale materna o infantile durante 28 settimane di allattamento al seno riduce la trasmissione postnatale di HIV alla 48^a settimana. La riduzione a 48 settimane è più bassa di quella alla 28^a (71%; 52-90% per nevirapina infantile e 49%; 22-77% per la profilassi materna). Circa un terzo dei casi di trasmissione di HIV è avvenuto dopo la 28^a settimana, quando quasi tutte le madri avevano smesso di allattare al seno. Quando è stato condotto lo studio, l'allattamento al seno esclusivo per 6 mesi seguito da un rapido svezzamento era considerata la strategia migliore per bilanciare i benefici dell'allattamento con il rischio della trasmissione dell'infezione. Ora la WHO, grazie anche ai dati dello studio BAN, raccomanda che la profilassi antiretrovirale sia somministrata alle madri HIV positive o ai neonati sieronegativi durante tutto il periodo di allattamento al seno che dovrebbe essere di 12 mesi. Lo studio ha evidenziato le difficoltà delle madri di cessare l'allattamento al seno precocemente in contesti con risorse limitate; inoltre ha riportato un aumento di morbilità e mortalità in bambini esposti a HIV svezzati precocemente.

In contesti sociali nei quali non c'è alternativa all'allattamento al seno, la profilassi antiretrovirale somministrata alle madri o ai neonati può ridurre la trasmissione postnatale di HIV. Lo svezzamento a 6 mesi potrebbe incrementare la morbilità infantile.

Parole chiave: profilassi antiretrovirale; HIV-1; studio randomizzato controllato.

Conflitti d'interesse: l'Università del North Carolina ha ricevuto finanziamenti da alcune industrie farmaceutiche; due autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di industrie farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico

Jamieson DJ et al. from the BAN study team. Maternal and infant antiretroviral regimens to prevent postnatal HIV-1 transmission: 48-week follow-up of the BAN randomised controlled trial. Lancet 2012 April 26; [Epub ahead of print].

Note

*Nel 2005 l'FDA ha emanato un warning sul rischio di epatotossicità da nevirapina, in particolare in donne che iniziano il trattamento con una conta CD4 $>250/\mu\text{L}$ per cui è stata sostituita con nelfinavir 1250 mg 2/die. Dopo febbraio 2006 nelfinavir è stato sostituito da lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg 2/die per ragioni di disponibilità, sicurezza ed efficacia.

Trial randomizzato controllato di 8 settimane di atomoxetina, atomoxetina più bupirone, o placebo in adulti affetti da ADHD

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Il disturbo da iperattività e deficit di attenzione (ADHD) è un disturbo molto comune (prevalenza 4,4%) e disabilitante. Le comorbilità sono comuni: fino al 50% dei pazienti sono

affetti da disturbi dell'umore e/o d'ansia. Si stima che meno del 20% degli adulti affetti da ADHD vengano diagnosticati e trattati. La terapia con farmaci stimolanti è stata a lungo il cardine del trattamento per l'ADHD e l'atomoxetina è stato il primo farmaco non stimolante approvato per gli adulti. La FDA ha approvato anche altri 4 farmaci stimolanti a rilascio prolungato per il trattamento dell'ADHD dell'adulto, ma, nonostante la loro comprovata efficacia, molti pazienti hanno una remissione incompleta dei sintomi, o effetti avversi dose correlati; di conseguenza, questi farmaci vengono spesso associati ad altri per migliorarne efficacia e tollerabilità.

L'atomoxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione di noradrenalina che esercita la sua efficacia nell'ADHD grazie alla sua attività a livello della corteccia prefrontale, dove aumenta sia i livelli di noradrenalina che di dopamina. In letteratura esistono studi randomizzati e controllati (RCT) che dimostrano l'efficacia dell'atomoxetina nel trattamento dell'ADHD nell'adulto; invece per quanto riguarda il buspirone (un agonista parziale del recettore 1A della serotonina, che determina anche un aumento sia dei livelli di dopamina che di noradrenalina nella corteccia frontale) sono stati condotti solo piccoli studi in aperto, ma nessun RCT.

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, a 3 braccia, in gruppi paralleli ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di atomoxetina più buspirone in una popolazione di adulti affetti da ADHD.

L'ipotesi degli autori era che l'aggiunta di un agonista parziale 5-HT_{1A} ad un inibitore della ricaptazione della noradrenalina potesse accrescere l'efficacia complessiva.

Criteri di eleggibilità sono stati: età compresa tra 18 e 60 anni, che soddisfacevano i criteri diagnostici per l'ADHD del DSM-IV e con un punteggio ≥ 24 alla *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale* (AISRS)*.

Sono stati esclusi i soggetti con psicosi pregressa o in atto, disturbo bipolare, ritardo mentale o disturbi dell'apprendimento; disturbi d'ansia o depressivi; abuso o dipendenza da sostanze nei 3 mesi precedenti lo screening o ricerca urinaria positiva per sostanze d'abuso allo *screening*; utilizzo di atomoxetina, buspirone, o inibitore delle MAO nelle 2 settimane prima dello *screening*; altri criteri di esclusione sono stati: anamnesi positiva per convulsioni, ritenzione urinaria, glaucoma ad angolo chiuso, difetti di conduzione cardiaca; qualsiasi condizione medica generale considerata clinicamente rilevante dai medici coinvolti nello studio, identificazione come metabolizzatori lenti per il CYP2D6. Erano inoltre proibiti farmaci inibitori o induttori di questo citocromo e sostanze psicoattive.

Questo studio è stato condotto in 8 centri negli Stati Uniti dal novembre 2004 al dicembre 2005. I partecipanti sono stati esaminati per un periodo di 28 giorni per decretare l'ammissibilità allo studio e successivamente randomizzati in rapporto di 2:2:1 ai gruppi atomoxetina + buspirone, sola atomoxetina e placebo, per un periodo di 4 settimane, che comprendeva titolazione e stabilizzazione, seguito da 3 settimane di mantenimento e successivamente una settimana tra riduzione e sospensione della terapia. Durante il periodo di titolazione e stabilizzazione, il dosaggio iniziale di atomoxetina è stato 40 mg/die per entrambi i gruppi di trattamento attivo, poi aumentato a 80 mg/die (40 mg BID, mattina e sera) dopo 2 settimane. Dopo 4 settimane, il dosaggio poteva essere aumentato a 100 mg/die (60 mg la mattina e 40 mg la sera) sulla base della tollerabilità e della efficacia. Il dosaggio iniziale di buspirone è stato 15 mg/die (7,5 mg BID), aumentato poi a 30 mg/die (15 mg BID) dopo la prima settimana e 45 mg/die (15 mg TID) dopo 3 settimane.

La misura primaria di efficacia era il punteggio sulla scala AISRS; le misure secondarie di efficacia comprendevano la valutazione del punteggio con altre scale validate quali, per esempio, la *Brown Attention-Deficit Disorder Scale* e la *Clinical Global Impressions-severity of illness* (CGI-S). Le scale HARS (*Hamilton Anxiety Rating*) e MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) state utilizzate per misurare rispettivamente ansia e sintomi depressivi.

La sicurezza è stata valutata come l'incidenza di sintomi ed eventi avversi a una data dose.

Sono stati randomizzati un totale di 241 pazienti così suddivisi: 97 nei 2 bracci di trattamento attivo e 47 a placebo. Lo studio è stato completato dal 67% dei partecipanti (n=162); di questi: 65% del gruppo atomoxetina e buspirone in associazione (n=63), 72% del gruppo solo

atomoxetina (n=70) e 57% placebo (n=27). Non c'erano differenze significative nelle caratteristiche antropometriche e demografiche fra i 3 gruppi e il campione era sovrapponibile a quelli dei precedenti studi sull'atomoxetina. L'età media dei partecipanti era 37 anni; il 59% era di sesso maschile; per quanto riguarda l'etnia, circa l'80% era identificato come bianco, il 10% ispanico, il 7% afro-americano e il 3% come etnia mista. La dose media \pm SD di atomoxetina raggiunta nei due gruppi di trattamento attivo è stata la stessa: $39,1 \pm 6,1$ mg e $39,6 \pm 6,0$ mg durante le prime 2 settimane; $74,6 \pm 9,6$ e $74,4 \pm 12,9$ durante la settimana 3 e 4; e $89,7 \pm 21,6$ e $90,7 \pm 20,9$ durante le settimane 5-7 per l'atomoxetina da sola e atomoxetina + buspirone, rispettivamente.

Analisi di efficacia: I punteggi totali della scala AISRS al basale non differivano fra i 3 gruppi, con punteggio medio (\pm DS) punteggio di 36,6 (7,3), 36,3 (7,8), e 37,4 (8,3), rispettivamente per la combinazione atomoxetina + buspirone, solo atomoxetina e placebo. Il punteggio AISRS totale si è ridotto rispetto dal basale ad ogni rivalutazione fino alla settimana 7 per tutti i gruppi di trattamento, e, alla settimana 7, i punteggi medi sono stati: 18,2 (11,2), 19,0 (11,4) e 22,9 (14,2) per atomoxetina + buspirone, solo atomoxetina, e placebo, rispettivamente.

Vi è stata una riduzione significativamente maggiore del punteggio totale AISRS nel gruppo dell'associazione rispetto placebo a tutte le rivalutazioni settimanali, con una variazione media dal basale alla settimana 7 di -4,80 (ES=1,50; $p=0,001$). La riduzione del punteggio totale è stata numericamente maggiore per la terapia di associazione rispetto alla sola atomoxetina in tutte le valutazioni, ma la differenza aveva una significatività statistica solo alla settimana 4.

L'effect size per la terapia di associazione era 0,51, mentre, per la sola atomoxetina era 0,40. Il punteggio della sottoscala disattentiva AISRS era diminuito dal basale alla settimana 7 per tutti i gruppi di trattamento. La variazione media (ES) dal basale alla settimana 7 era significativamente maggiore per la combinazione atomoxetina + buspirone rispetto al placebo (-1,60 [1,0], $p=0,049$) e numericamente maggiore, ma non statisticamente significativa per la terapia di combinazione rispetto alla sola atomoxetina.

È emersa una differenza statisticamente significativa per atomoxetina + buspirone rispetto alla monoterapia con atomoxetina solo alla settimana 4 (-1,91, $p=0,046$), mantenuta anche alla settimana 7 (-2,41, $p=0,017$).

Il punteggio medio della sottoscala iperattività/impulsività diminuiva dal basale alla settimana 7 per tutti i gruppi di trattamento, con la variazione media dal basale simile per combinazione di atomoxetina + buspirone e per la sola atomoxetina, risultati entrambi significativamente maggiore rispetto al placebo.

I cambiamenti rispetto al basale erano simili per la terapia di combinazione e per quella con la sola atomoxetina e sono stati superiori a quelli del gruppo placebo per ciascuna valutazione dalla settimana 1 alla 7.

La percentuale di *responder* sulla base della scala AISRS aumentava dalla settimana 1 alla settimana 7 per tutti i gruppi di trattamento: alla settimana 7, la percentuale di *responder* è stata del 78% per la terapia di associazione atomoxetina + buspirone, il 69% per l'atomoxetina in monoterapia, e 47% per il gruppo placebo.

La risposta sulla base del punteggio AISRS era significativamente migliore per la terapia di associazione rispetto al placebo in tutti i momenti di valutazione ($p<0,014$) e numericamente superiore alla terapia con la sola atomoxetina, ma la differenza era significativa solo alla settimana 3 (70% vs 58%, $p=0,084$).

La percentuale di *responder* alla scala CGI-S è stata maggiore per i 2 gruppi di trattamento attivo rispetto al placebo per tutte le settimane. Alla settimana 7, i *responder* erano il 25% sia per la terapia di associazione che per la monoterapia con atomoxetina e il 17% per il gruppo placebo.

Il punteggio alla *Brown Attention-Deficit Disorder Scale* diminuiva nel corso del trattamento per ciascun braccio, con cambiamenti medi (SD) dal basale alla fine di trattamento di -35,4 (27,7) per la terapia di associazione, -32,3 (25,6) per atomoxetina da sola e -22,2 (26,3) per il placebo. La riduzione media dal basale alla settimana 7 del punteggio totale alla *Brown Attention-Deficit Disorder Scale* è risultata significativamente maggiore per la combinazione atomoxetina e buspirone che per il placebo (-11,23, $p=0,004$), ed era numericamente a favore della combinazione atomoxetina + buspirone rispetto alla sola atomoxetina, ma senza significatività statistica ($p>0,12$).

Coerentemente con l'esclusione dei soggetti con disturbi d'ansia e dell'umore, i punteggi basali per HARS e MADRS erano bassi per tutti e 3 i gruppi: il punteggio medio totale (SD) alla scala

HARS al basale era di 7,1 (3,7) per la terapia di associazione, 7,0 (4,1) per la monoterapia e 6,4 (4,2) per il gruppo placebo. Il punteggio medio totale (SD) alla scala MADRS al basale era di 8,6 (4,8) per il gruppo in terapia combinata, 7,9 (4,6) per la monoterapia e 7,5 (4,9) per il gruppo placebo; le variazioni nel corso del trattamento sono state piccole e non significative per tutti e 3 i gruppi.

Analisi di sicurezza: non ci sono stati decessi durante lo studio e non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati al trattamento. Il numero totale dei ritiri attribuiti agli eventi avversi correlati al trattamento era di 15 (15,5%) per la combinazione atomoxetina + buspirone, 11 (11,3%) per il gruppo atomoxetina in monoterapia e 7 (14,9%) per il gruppo placebo. Gli eventi avversi hanno interessato per lo più il sistema nervoso seguito dall'apparato digerente.

L'evento avverso più frequentemente riferito è stato l'insonnia sia nel gruppo atomoxetina + buspirone sia in quello atomoxetina (42,3% e 43,3%, rispettivamente), rispetto al 21,3% nel gruppo placebo.

Altri eventi avversi (riportati in oltre il 20% dei soggetti) del gruppo atomoxetina + buspirone includevano sonnolenza, vertigini, nausea, xerostomia, cefalea e astenia; nel gruppo atomoxetina in monoterapia comprendevano astenia, cefalea, xerostomia e nausea.

Lo studio presenta alcune limiti che impediscono di poter generalizzare questi risultati: infatti i pazienti con comorbidità di disturbi dell'umore e/o ansia sono stati esclusi dallo studio, il che ha limitato la variabilità del campione. Considerato poi che disturbi d'ansia e dell'umore sono molto comuni nella popolazione adulta affetta da ADHD, questo potrebbe avere un peso non indifferente: è possibile infatti che l'associazione con buspirone possa essere di beneficio per il trattamento di questi pazienti con comorbidità, ma sono necessari ulteriori studi in merito.

La terapia di associazione atomoxetina + buspirone non costituisce un miglioramento rispetto alla monoterapia con atomoxetina nei pazienti adulti affetti da ADHD. Le misure di efficacia hanno mostrato un miglioramento quantitativo lievemente maggiore per i pazienti in terapia combinata con atomoxetina + buspirone, ma senza significatività statistica.

Parole chiave: ADHD, atomoxetina, buspirone, RCT.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Pfizer Global Research and Development; alcuni Autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Sutherland S.M, et al. An 8-Week, Randomized Controlled Trial of Atomoxetine, Atomoxetine Plus Buspirone, or Placebo in Adults With ADHD. *J Clin Psychiatry* 73 (4): 445-450.

Note:

* La AISRS è una scala a 18 item che consente di individuare una lista dei sintomi predittivi di ADHD, in accordo coi criteri diagnostici del DSM-IV-TR. Ad ogni item articolo viene assegnato un punteggio da 0 a 4 punti (0=nessuno, 1=lieve; 2=moderato e 3=grave).



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.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dr.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania) Benetti
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

Contatti: webmaster@sifweb.org

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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