Newsletter numero 39 del 01.07.2009

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- **Effetti di un controllo intensivo della glicemia su outcome cardiovascolari e mortalità in pazienti diabetici: una metanalisi di RCT**
- **Sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino ricombinante umano quadrivalente contro il papillomavirus nelle donne di età compresa tra 24 e 45 anni: un trial randomizzato in doppio cieco**
- **Sicurezza d'uso della metoclopramide nel primo trimestre di gravidanza**
- **Uso di antipertensivi nei primi mesi di gravidanza e esiti post-parto, soprattutto difetti cardiaci congeniti nei neonati**
- **Farmaci antiglaucoma durante la gravidanza e rischio di basso peso alla nascita: uno studio basato sulla popolazione**
- **Progesterone per la prevenzione delle nascite pretermine in gravidanze gemellari (STOPPIT, *STudy Of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Twins*): uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato e una metanalisi**
- **Acatisia: una revisione aggiornata sugli antipsicotici di seconda generazione**
- **Corticosteroidi nel trattamento della sepsi grave e dello shock settico negli adulti: una revisione sistematica**
- **Durata della soppressione androgenica nel trattamento del cancro prostatico**

Dispositivi medici in evidenza

- **Rivestimento bioattivo di fosfato di titanio/calcio per artroplastica discale: analisi di 58 piatti vertebrali dopo 6-12 mesi dall'impianto**
- **Aneurisma coronarico dopo impianto di stent medicati**
- **La serie ADMIT (*Aerosol Drug Management Improvement Team*) - la questione della terapia inalatoria. Migliorare la tecnica e l'efficacia clinica**

Effetti di un controllo intensivo della glicemia su outcome cardiovascolari e mortalità in pazienti diabetici: una metanalisi di RCT
A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Il diabete mellito di tipo 2 è un noto fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Diversi studi osservazionali hanno evidenziato una correlazione positiva tra misure atte a controllare la glicemia, outcome cardiovascolari e malattia microvascolare, indipendentemente dai fattori di rischio noti. Di conseguenza, gli RCT sono stati disegnati per stabilire se un controllo più intensivo della glicemia potesse ridurre gli eventi clinici a lungo termine e prolungare l'aspettativa di vita rispetto ad un trattamento standard. Tuttavia, questi trial non sono stati in grado di evidenziare un beneficio sostanziale sugli eventi cardiovascolari. Presi singolarmente, questi trial potrebbero non aver avuto la capacità di mostrare un beneficio clinico, specie se il tasso di eventi era più basso rispetto a quello atteso per un miglior controllo dei fattori di rischio, la durata del trattamento era inferiore a quanto necessario per mostrare un beneficio clinico o le differenze nel controllo glicemico tra i gruppi di pazienti erano troppo piccole per mostrare qualsiasi beneficio.
Per chiarire se effettivamente il trattamento intensivo possa risultare utile nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause è stata effettuata una metanalisi di RCT.

I trial sono stati selezionati in base ai seguenti criteri:

- randomizzazione di pazienti con diabete di tipo 2 ad un trattamento ipoglicemizzante intensivo o ad un regime standard (placebo, cure standard o controllo glicemico di ridotta intensità), con controllo glicemico significativamente differente (in base ai valori di HbA1c) tra i pazienti durante il follow-up;
- outcome con un end point primario basato su eventi cardiovascolari e presenza di informazioni complete sugli effetti stimati per infarto miocardico non fatale, malattia coronarica (infarto miocardico fatale o non-fatale), stroke e mortalità per tutte le cause;
- inclusione solo di pazienti stabilizzati (escludendo così gli studi condotti in ambiente ospedaliero).

Sono stati selezionati 5 RCT per un totale di 33.040 soggetti (età 53-66 anni; più della metà maschi): UKPDS, PROactive, VADT, ADVANCE ed ACCORD (vedi "SIF-Farmaci in evidenza" **n. 08 del 15-02-2008** e **n. 17 dell'01-07-2008**).
Lo studio UKPDS ha arruolato pazienti entro un anno dalla diagnosi, mentre negli altri 4 studi i soggetti presentavano una lunga storia di diabete (almeno 8 anni); 4 studi riportavano i precedenti di malattie macrovascolari nel 32-100% dei partecipanti; nello studio PROactive, la malattia macrovascolare era un criterio di eleggibilità. Al follow-up, i partecipanti sottoposti a trattamento intensivo avevano una concentrazione media di HbA1c più bassa dello 0,9% (IC 95% 0,88-0,92) rispetto a partecipanti sottoposti a trattamento standard.

Per quanto riguarda gli outcome cardiovascolari, durante un follow-up di circa 163.000 anni-persona, sono stati registrati 1497 casi di infarto miocardico non fatale, 2318 di malattia coronarica 1127 di stroke fatale e non fatale e 2892 di mortalità per tutte le cause.
Il trattamento ipoglicemizzante intensivo ha significativamente ridotto i casi di infarto miocardico non fatale del 17% (OR 0,83; IC 95% 0,75-0,93) e quelli di malattia coronarica del 15% (OR 0,85; 0,77-0,93); l'effetto stimato non era eterogeneo tra gli studi per questi outcome (infarto miocardico non fatale I^2=0,0%; IC 95% 0,0-69,3; p=0,61; malattia coronarica I^2=0,0%; 0,0-52,7; p=0,78). Tuttavia, il trattamento intensivo non ha influenzato significativamente lo stroke o la mortalità per tutte le cause; l'effetto stimato non era eterogeneo per lo stroke (I^2=0,0%; 0,0-62,0; p=0,70), ma l'eterogeneità era elevata per la mortalità (I^2=58,0%; 0,0-84,4; p=0,049).
Rispetto al trattamento standard, il trattamento intensivo ha significativamente ridotto l'infarto miocardico non fatale e gli eventi coronarici, ma non lo stroke e la mortalità per tutte le cause. Il trattamento intensivo non ha influenzato significativamente lo scompenso cardiaco (OR 1,08; IC

95% 0,90-1,31), ma è stata rilevata una notevole eterogeneità tra gli studi (I^2=62,9%; IC 95% 1,74-85,96; p=0,029) e tra sottogruppi di studi caratterizzati dall'uso di glitazoni (PROactive ed ACCORD vs UKPDS, ADVANCE e VADT), suggerendo che l'uso di questi farmaci sia associato ad un rischio eccessivo di scompenso cardiaco (I^2=89,9%; IC 95% 63,05-97,26; p=0,002).
I dati sulla mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare si riferiscono a 4 studi (28.420 partecipanti) perché lo studio UKPDS non ha registrato dati per questi end point. Il trattamento ipoglicemizzante intensivo non ha significativamente influenzato questo tipo di mortalità e gli effetti su infarto miocardico, malattia coronarica, stroke e scompenso cardiaco in questa coorte circoscritta erano in accordo con i risultati principali. Come ci si aspettava, una percentuale più alta di pazienti in trattamento intensivo ha avuto un episodio ipoglicemico (medie pesate 38,1% vs 28,6%) rispetto ai pazienti in trattamento standard. L'ipoglicemia severa era molto meno frequente rispetto all'ipoglicemia, ma circa il doppio dei pazienti sottoposti a trattamento intensivo ha avuto un evento ipoglicemico severo rispetto ai pazienti in trattamento standard (medie pesate 2,3% vs 1,2%).
Inoltre, i pazienti sottoposti a trattamento intensivo pesavano, al termine dello studio, in media 2,5 kg in più rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento standard.

Secondo questa metanalisi, il controllo glicemico intensivo rispetto a quello standard riduce significativamente gli eventi coronarici senza aumentare il rischio di mortalità. Tuttavia, meccanismo ottimale, velocità ed entità della riduzione di HbA1c potrebbero essere differenti a seconda della popolazione considerata.

Gli studi ADVANCE ed ACCORD hanno suggerito che differenze significative nella concentrazione di HbA1c potrebbero non conferire benefici sostanziali agli eventi macrovascolari. L'ACCORD in particolare ha indicato che una riduzione eccessiva di HbA1c possa causare un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause, a differenza di quanto rilevato dallo studio UKPDS in cui si evidenzia una riduzione degli eventi macrovascolari acuti e non acuti. La mancanza di dati convincenti ha portato ad un approccio più conservativo al controllo glicemico.

Questa metanalisi mostra che il tasso medio pesato della mortalità dei pazienti in trattamento standard è di 18,6 per 1000 anni-persona di follow-up ed i pazienti che raggiungono una riduzione dello 0,9% nella concentrazione media di HbA1c in 5 anni (partendo da un basale di 7,8%) hanno avuto 2 eventi di infarto miocardico non fatale o 3 eventi coronarici in meno ogni 200 soggetti trattati per 5 anni. Queste stime corrispondono rispettivamente ad un NNT nei 5 anni di 87 e 69. Questo beneficio è molto più limitato rispetto alla riduzione del colesterolo LDL o della pressione arteriosa.

I risultati di questa metanalisi devono essere interpretati con cautela data la variabilità dei singoli studi in termini di caratteristiche demografiche dei partecipanti, durata del follow-up e farmaci usati. Inoltre può fornire informazioni riguardo ad efficacia e sicurezza del trattamento ipoglicemizzante intensivo sulla riduzione di eventi macrovascolari rispetto al trattamento standard, ma non evidenze di superiorità o di danno di uno specifico regime ipoglicemizzante.

Questi risultati sottolineano l'efficacia del controllo glicemico sulla riduzione del rischio cardiovascolare, ma non provano un chiaro beneficio sulla mortalità per tutte le cause. Invece, forti evidenze suggeriscono che il trattamento ipolipemizzante ed antipertensivo forniscono dei benefici sulla riduzione di mortalità, rafforzando l'importanza cruciale di questi trattamenti nella riduzione di eventi cardiovascolari e mortalità nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. Il miglior metodo per raggiungere il controllo glicemico deve essere ancora stabilito.

È importante però che i medici non sminuiscano i potenziali benefici della gestione dell'iperglicemia, soprattutto considerando i risvolti positivi sugli eventi microvascolari, come viene sottolineato nel commento alla metanalisi. Una HbA1c pari al 7% è considerata ragionevolmente sicura nella maggior parte dei pazienti. Questo obiettivo può essere corretto nei pazienti il cui il rischio legato all'ipoglicemia è più basso (es. pazienti giovani senza malattie coronariche) ed in quelli in cui è più alto (pazienti anziani con malattia coronarica accertata). Anche se il beneficio del controllo del glucosio non è consistente quanto quello prodotto dal controllo pressorio e dalla riduzione dei lipidi, è prematuro concludere che il controllo della glicemia non abbia voce in capitolo.

Conflitto di interesse: non sono stati erogati finanziamenti per la stesura di questa metanalisi.

Parole chiave: diabete mellito, outcome cardiovascolari/mortalità, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373: 1765–72.
Mazzone T. Hyperglycaemia and coronary heart disease: the meta picture. Lancet 2009; 373: 1737–8.

Sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino ricombinante umano quadrivalente contro il papillomavirus nelle donne di età compresa tra 24 e 45 anni: un trial randomizzato in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Alcuni studi sull'infezione da papillomavirus umano (HPV) hanno mostrato che il picco di incidenza della malattia si manifesta, nella maggior parte della popolazione, entro 5-10 anni dal primo rapporto sessuale (15–25 anni di età). Tuttavia le donne ≥25 anni di età rimangono a rischio di acquisire tale infezione, nonostante non sia ancora stata del tutto chiarita l'associazione tra la comparsa di infezioni, verificatesi a metà della vita adulta, ed un successivo rischio precanceroso e canceroso *(Woodman CBJ et al. Lancet 2001; 357: 1831-36; Collins S et al. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 96-98; Winer RL et al. Am J Epidemiol 2003; 157: 218-26)*.
I risultati di un recente trial di fase III (FUTURE I e II; *Garland SM et al. N Engl J Med 2007; 356: 1928-43; The FUTURE II study group. N Engl J Med 2007; 356: 1915-27)* su circa 15.000 donne tra 16 e 26 anni di età provenienti da Nord America, America Latina, Asia ed Europa, hanno mostrato che il vaccino quadrivalente HPV (6, 11, 16, 18) L1 adiuvato con alluminio idrossifosfato solfato amorfo e preparato da particelle simili al virus (VLP), potrebbe risultare altamente efficace nella prevenzione della neoplasia intraepiteliale cervicale, vulvare, o vaginale correlata all'HPV 6, 11, 16, 18 così come l'adenocarcinoma in situ in donne naive ai rispettivi tipi di HPV. Inoltre, è stata riscontrata un'alta efficacia contro le verruche genitali causate da HPV 6 e 11. I dati da questo trial indicano che le donne naive a tutti e 4 i ceppi di HPV prima della vaccinazione possono ottenere pieni benefici mentre quelle già venute a contatto con ≥1 di questi ceppi potranno ottenere solo parziali benefici.

Alla luce di questi dati, questo studio di fase III ha valutato efficacia, sicurezza e immunogenicità del vaccino HPV quadrivalente in donne di età compresa tra 25 e 45 anni.

L'RCT, multicentrico, placebo-controllato, in doppio cieco, ha arruolato 3819 donne di età compresa tra 24 e 45 anni. La durata dello studio complessiva era di 4 anni (giugno 2004-aprile 2008) mentre in questa sede vengono pubblicati i risultati per un follow-up medio di 2.2 anni.

I criteri di inclusione erano l'assenza di gravidanza e di isterectomia. Alle partecipanti è stato chiesto di utilizzare un metodo contraccettivo efficace fino al 7° mese dello studio. Sono state

escluse le donne con una storia di verruche genitali, con una patologia a livello della cervice uterina in atto o pregressa, quelle che avevano subito una precedente procedura chirurgica a livello della cervice uterina e quelle che erano state sottoposte a una biopsia cervicale nei 5 anni precedenti e le donne che presentavano un'infezione da HIV o erano immunocompromesse. Il numero di partner sessuali nel corso della vita non costituiva un criterio di inclusione o di esclusione dallo studio.

Le donne sono state stratificate in due gruppi di età (≤34 anni e ≥35 anni) e sono state randomizzate, secondo un rapporto approssimato di 1:1, in due bracci cui veniva somministrato il vaccino quadrivalente HPV L1 VPL (Gardasil®, Merck) al giorno 1° e ai mesi 2° e 6° o placebo.

Gli end point co-primari di efficacia erano l'incidenza combinata di infezione di una durata di almeno 6 mesi e di malattia della cervice uterina e dei genitali esterni (incluse neoplasia intraepiteliale cervicale, vulvare o vaginale; adenocarcinoma in situ, cancro cervicale, vulvare, vaginale e verruche genitali) correlate all'HPV 6, 11, 16, o 18 o solo ai ceppi 16 o 18.
L'end point di efficacia secondario era l'incidenza combinata delle infezioni correlate ad HPV 6 o 11 di durata ≥ 6 mesi e della malattia alla cervice uterina o ai genitali esterni.

L'end point primario di immunogenicità era valutare la cinetica e la dipendenza dall'età della risposta anti HPV 6, 11, 16 e 18 dopo la somministrazione di 3 dosi di vaccino e confrontare le risposte anti HPV 6, 11, 16, 18 ottenute in donne naive al vaccino HPV di età compresa tra i 24 e i 45 anni arruolate in questo protocollo con quelle ottenute in donne HPV naive di età compresa tra i 16 e i 23 anni arruolate nei protocolli FUTURE I e FUTURE II.
L'end point di sicurezza era dimostrare che un regime di 3 dosi di vaccino HPV quadrivalente è generalmente ben tollerato in donne di 24-45 anni di età.

L'analisi è stata per-protocol (PPE) sito specifica per ceppo di HPV. Le analisi sono state condotte anche in una popolazione intention to treat (ITT) di supporto.

Nelle donne di età compresa tra i 24 e i 45 anni della popolazione PPE specifica per il tipo di vaccino HPV, l'efficacia nei confronti del primo degli end point (incidenza combinata di infezione della durata di almeno 6 mesi e di patologie cervicali e dei genitali esterni correlate ad HPV 6, 11, 16, 18) è stata del 90.5% (95% CI 73.7-97.5; 4 casi nel gruppo trattato con il vaccino e 41 con placebo). I risultati sono stati simili per tutte le fasce di età.
L'efficacia del vaccino nella prevenzione della sola infezione e della sola patologia (neoplasia intrepiteliale cervicale e lesioni genitali esterne) nella popolazione PPE è stata del 92.6% (76.9-98.5) e del 92.4% (49.6-99.8) rispettivamente (infezione: 3 casi nel gruppo trattato con vaccino e 40 nel gruppo placebo; patologia: 1 caso nel gruppo vaccinato e 13 nel gruppo placebo).

L'efficacia del vaccino rispetto al secondo end point (incidenza combinata di infezione di durata ≥6 mesi e di patologie cervicali e dei genitali esterni correlate ai singoli HPV 16 o 18) è stata del 83.1 % (50.6-95.8; 4 casi nel gruppo trattato con vaccino e 23 in quello con placebo). L'efficacia rispetto all'end point secondario è stata del 100% (79.0-110.0; nessun caso nel gruppo trattato e 19 casi nel gruppo placebo).
Nelle donne di età compresa tra i 24 e i 45 anni della popolazione ITT l'efficacia rispetto al primo end point co-primario è stata del 30.9% (11.1-46.5; 108 casi nel gruppo trattato con vaccino e 154 nel gruppo placebo) mentre rispetto al secondo end-point co-primario è stata del 29.7% (da -11.4 a 56.1; 34 casi nel gruppo trattato e 48 in quello placebo).

Il titolo anticorpale vaccino-indotto contro l'HPV 6, 11, 16, 18 è risultato simile per entrambe le fasce di età (24-34 e 35-45 anni). Se confrontata con i dati immunologici ricavati da donne di età compresa tra 16 e 23 anni (arruolate in un altro programma vaccinale), la risposta anticorpale in donne di età compresa tra 24 e 45 anni è risultata analoga per HPV 16 e leggermente più bassa per HPV 6, 11, 18.

Solo pochi soggetti in ciascun gruppo di trattamento hanno sospeso il trattamento a causa di eventi avversi (5 nel gruppo trattato con il vaccino rispetto a 1 nel gruppo placebo).

Lo studio presenta alcuni limiti quali: mancata conoscenza del numero di malattie che possono essere prevenute mediante la vaccinazione in donne di età compresa tra 24 e 45 anni al di fuori del trial clinico, possibilità di sottostimare la precedente esposizione ad HPV 6, 11, 16, 18 nella popolazione in studio, risultati basati su un tempo medio di follow-up di soli 2 anni, numero limitato di end point basati sull'incidenza di patologie genitali, alta specificità dei criteri di esclusione per cui esiste un rischio inferiore di HPV nelle donne arruolate rispetto alla popolazione generale.
Di contro, i risultati di questo studio sono generalizzabili a una popolazione di donne di età compresa tra 24 e 45 anni che non hanno avuto patologie recenti alla cervice uterina e da una storia precedente di patologie dei genitali esterni.

I risultati ottenuti da questo studio indicano che il vaccino quadrivalente HPV risulta essere efficace nella prevenzione di patologie cervicali o dei genitali esterni e di infezioni sito-specifiche in donne di età compresa tra 24 e 45 anni non infette, al momento dell'arruolamento, da un ceppo di HPV.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea che non è ancora stato dimostrato che il vaccino quadrivalente HPV fornisce una protezione, per un periodo di almeno 15 anni, contro il cancro cervicale causato dall'HPV 16 e 18.
Se la durata dell'efficacia del vaccino fosse superiore ai 15 anni, si potrebbe verificare un prolungamento dell'intervallo di tempo tra uno screening e l'altro, il che condurrebbe a una sostanziale diminuzione dei costi dei programmi di screening, oltre che benefici per la salute e risparmio sui costi associati alla prevenzione delle nuove infezioni da HPV e del cancro cervicale sia nelle donne di età >25 anni che in quelle più anziane.
In definitiva, solo la valutazione della durata d'efficacia del vaccino, parametro cruciale nelle analisi costo-efficacia, potrebbe determinare se la vaccinazione di massa di donne di età >25 anni debba essere una scelta personale o un obbligo pubblico.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla ditta produttrice del vaccino, la Merck.

Parole chiave: trial clinico, vaccino quadrivalente HPV, cancro cervicale.

Riferimenti bibliografici

Muñoz N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 373: 1949–57.
Harper DM. Preliminary HPV vaccine results for women older than 25 years. Lancet 2009; 373: 1921–22.

Sicurezza d'uso della metoclopramide nel primo trimestre di gravidanza

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

In diversi paesi, la metoclopramide rappresenta il farmaco antiemetico di scelta nelle donne in gravidanza. Nonostante il suo ampio utilizzo, soltanto pochi studi hanno valutato la sicurezza sul feto dell'esposizione materna a metoclopramide durante il primo trimestre di gestazione, ma le dimensioni relativamente piccole di questi studi hanno limitato la possibilità di individuare gli eventi avversi del farmaco.
Al fine di stabilire la sicurezza d'uso della metoclopramide in gravidanza, è stato disegnato un ampio studio di coorte retrospettivo coinvolgendo i membri del *Clalit Health Services,* la principale organizzazione per la tutela della salute in Israele.

Il *Clalit Health Services* assicura circa il 70% della popolazione tra 15 e 49 anni di età del distretto *Beer-Sheva*, situato a sud di Israele. Il distretto è costituito complessivamente da 565.200 abitanti (stima anno 2006). Il 98% dei parti di donne abitanti nel distretto avvengono all'ospedale regionale *Soroka Medical Center*.
Sono state incluse nell'analisi tutte le donne di età compresa tra 15 e 49 anni, registrate al *Clalit Health Services* e residenti al distretto *Beer-Sheva*, che hanno partorito al *Soroka Medical Center* nel periodo compreso tra 1 gennaio 1998 ed il 31 marzo 2007. Sono stati esclusi i casi di gravidanze gemellari.
È stato creato un collegamento tra il database del *Clalit Health Services*, che raccoglie i dati demografici, clinici e di prescrizione farmaceutica dei membri del distretto, e le due banche dati elettroniche del *Soroka Medical Center* contenenti le cartelle cliniche dei neonati e delle rispettive madri che hanno partorito all'ospedale durante il periodo considerato. È stato in tal modo creato un registro di farmaci dispensati durante la gestazione e degli esiti delle gravidanze.
Il gruppo degli esposti era costituito dai nati da donne che avevano assunto metoclopramide nel primo trimestre di gestazione. L'uso della metoclopramide è stato definito in termini di numero totale di dosi definite giornaliere (DDD) dispensate; la DDD della metoplopramide è pari a 30 mg.
Il gruppo dei non esposti ha compreso i nati da donne che non avevano assunto il farmaco nel primo trimestre di gravidanza.

Sono stati valutati i seguenti outcome per i neonati ed i prematuri vivi: malformazioni minori e maggiori, clusters (es. malformazioni osservate in più di un bambino) e malformazioni congenite multiple (es. presenza di più di una malformazione in un bambino), sottoclassi di malformazioni congenite maggiori, morte perinatale, nati pretermine (nascita ad età gestazionale <37 settimane), basso peso corporeo alla nascita (<2500 g), peso corporeo alla nascita molto basso (<1500 g), punteggio di Apgar a 1 minuto ed a 5 minuti dopo la nascita (Apgar ≤7 oppure ≥ 8). Le malattie cromosomiche sono state escluse. Le associazioni tra uso di metoclopramide in gravidanza ed esiti avversi per il feto sono state aggiustate per variabili quali numero di gravidanze, età materna, gruppo etnico, presenza o assenza di diabete materno, fumo, presenza o assenza di febbre (temperatura corporea ≥ 38 °C) nel periodo peri-partum.

Durante il periodo in studio sono stati registrati 113.612 parti singoli. Un totale di 81.703 bambini (71,9%) è nato da donne registrate al *Clalit Health Service*, delle quali 3458 (4,2%) avevano assunto metoclopramide durante il primo trimestre di gravidanza. Tra le donne registrate al distretto, sono stati attuati 998 aborti terapeutici; di queste pazienti, 38 avevano assunto metoclopramide. L'esposizione media (± DS) al farmaco nel periodo di gestazione considerato è risultata pari a 7,2 ± 5,4 DDD.

Sono stati individuati complessivamente 4016 neonati con malformazioni congenite maggiori e 1761 casi di morti perinatali. L'esposizione alla metoclopramide, rispetto alla non esposizione al farmaco, non è stata associata ad aumento significativo dei rischi di malformazioni congenite maggiori (5,3% vs 4,9%; OR aggiustato 1,04; 95% IC 0,89-1,21), basso peso alla nascita (8,5% vs 8,3%; 1,01; 0,89-1,14), parto pretermine (6,3% vs 5,9%; 1,15; 0,99-1,34), morte perinatale (1,5% vs 2,2%; 0,87; 0,55-1,38).
I risultati rimanevano sostanzialmente immodificati quando venivano inclusi nell'analisi gli aborti terapeutici di feti esposti e non esposti al farmaco (6,1% vs 5,9%; 0,99; 0,86-1,14). Non sono state individuate differenze significative tra i due gruppi per ciò che riguarda il rischio di malformazioni congenite minori o di malformazioni multiple (2,5% vs 2,3%; 0,92; 0,70-1,21). Non è stata trovata alcuna associazione tra i sottotipi di malformazioni congenite maggiori e l'uso di metoclopramide nel primo trimestre di gravidanza.
Sebbene sia stata evidenziata una frequenza maggiore di malformazioni congenite maggiori nei nati da donne che assumevano dosi più elevate di metoclopramide rispetto ai nati da donne esposte a dosi inferiori o non esposte al farmaco, la relazione dose-risposta non è risultata significativa sulla

base dei risultati dell'analisi univariata (p=0,55) e dopo aggiustamento dei valori in relazione a fattori, quali numero di gravidanze, età materna, gruppo etnico, presenza o assenza di diabete materno, fumo (p=0,82) .

Il limite principale dello studio consiste nella possibilità che alcuni outcome possano essere stati classificati in maniera erronea, considerato che l'analisi è stata basata su dati amministrativi piuttosto che sulla revisione delle cartelle cliniche.
I database utilizzati in questo studio contengono informazioni esaurienti sulla dispensazione della metoclopramide alle donne in gravidanza, ma non forniscono indicazioni circa l'aderenza alla terapia. Da studi precedenti effettuati sulle stesse banche dati, sono stati comunque osservati elevati livelli di concordanza tra i dati di prescrizione e l'uso effettivo di altri farmaci da parte dei pazienti in generale e delle donne in gravidanza, specificatamente.
Come in altri studi sulla teratogenicità, nella presente analisi non sono stati inclusi i dati sugli aborti spontanei. Non è inoltre possibile escludere l'influenza di alcuni fattori di confondimento sui risultati ottenuti, considerato che il disegno dello studio è di tipo osservazionale. Ad esempio, è stata riportata un'associazione positiva tra insorgenza di nausea e vomito durante la gravidanza ed esiti favorevoli della gestazione. Questo fattore potrebbe potenzialmente mascherare alcuni eventi avversi della metoclopramide.

In questa ampia coorte di bambini, l'esposizione a metoclopramide nel primo trimestre non è risultata associata ad un aumento significativo del rischio di esiti avversi. Questi dati supportano la sicurezza d'uso della metoclopramide per il feto quando il farmaco viene somministrato a donne al fine di alleviare nausea e vomito durante la gravidanza.

Conflitto di interesse: un autore ha ricevuto un grant dalla ditta farmaceutica Duchesnay.

Parole chiave: metoclopramide, gravidanza, studio di coorte retrospettivo.

Riferimento bibliografico
Matok I et al. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009; 360: 2528-35.

Uso di antipertensivi nei primi mesi di gravidanza e esiti post-parto, soprattutto difetti cardiaci congeniti nei neonati

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

In donne con ipertensione cronica la gravidanza presenta diverse gravi complicanze inclusi il peggioramento della patologia, aumento del rischio di preeclampsia, eclampsia e sindrome HELLP (Hemolysis, Elevated liver enzyme level, Low platelet count), insufficienza epatica o renale, abruptio placentare, aborto spontaneo o morte del feto, parto pretermine e ridotta crescita intrauterina, complicazioni neonatali.
Per ridurre questi rischi, l'ipertensione lieve o moderata in genere viene attentamente monitorata e trattata, in modo da ridurre il rischio di ipertensione grave, come confermato da una recente revisione Cochrane (*Abalos E et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 1: CD002252. doi:10.1002/14651858.CD002252.pub2*).

L'obiettivo dello studio, condotto sui dati dello Swedish Medical Birth Register, era quello di valutare l'associazione tra l'uso materno di ACE-inibitori e di altri antipertensivi nei primi mesi di gravidanza e le malformazioni congenite neonatali.

La coorte era composta da 1418 donne per un totale di 1444 bambini. Le donne avevano assunto antipertensivi nei primi mesi di gravidanza e avevano partorito nel periodo 1 luglio 1995-fine 2006.

Sono state escluse le donne a cui era stato diagnosticato il diabete data la forte associazione tra questa patologia e l'ipertensione.

Nella popolazione in studio, l'84% assumeva farmaci appartenenti ad una sola classe terapeutica di antipertensivi (beta-bloccanti nel 65% dei casi), il 14% a due classi e l'1,3% da tre a quattro diverse classi.
L'uso di farmaci antipertensivi aumentava con l'età materna; inoltre le donne trattate fumavano di più all'inizio della gravidanza, avevano avuto un numero maggiore di aborti precedenti, presentavano un indice di massa corporea più elevato e mostravano segni di diminuzione della fertilità. L'uso di antipertensivi era meno frequente tra le donne non nate in paesi nordici, con un livello di istruzione elevato e che avevano un lavoro a tempo pieno.
Insieme agli antipertensivi venivano assunti soprattutto diuretici e ipolipemizzanti. In meno del 5% è stato osservato l'impiego anche di altri farmaci come anti-ulcera, corticosteroidi sistemici, farmaci per la tiroide, per l'emicrania e antidepressivi.
Tra gli esiti del parto è stato rilevato soprattutto abruptio della placenta: tra le 1.418 donne trattate, 15 avevano avuto tale esito rispetto ad un valore atteso di 6,67 (RR 2.25; 95% CI 1.26-3.70). Il 33% dei parti tra le donne che avevano utilizzato antipertensivi sono avvenuti con taglio cesareo rispetto al 15% della popolazione (OR aggiustato 2,12; 95% CI 1.89-2.37).
Tra gli 1.146 parti delle donne che assumevano antipertensivi, 454 (40%) avevano avuto un induzione rispetto l'11% della popolazione (OR aggiustato 4,35; 95% CI 3.88-4.88). Non è stato verificato un aumento del rischio di sanguinamento prima del parto (7 casi osservati rispetto al 8,5 previsto), ma vi è stato un eccesso di emorragie post-partum (n=108, OR1.46, 95% CI 1.19-1.79).

Tra i parti singoli, è stato dimostrato un marcato incremento di rischio di nascita pretermine, di basso peso alla nascita e di bambini di piccole dimensioni rispetto all'età gestazionale. In corrispondenza di parti pretermine è stato osservato anche un aumento delle diagnosi respiratorie, soprattutto in seguito all'uso materno di beta-bloccanti anche se non in maniera statisticamente significativa.

Il rischio di una malformazioni congenite aumentava significativamente fra i bambini le cui madri utilizzavano antipertensivi nei primi mesi di gravidanza, l'OR stimato aumentava leggermente anche quando le malformazioni lievi venivano escluse dall'analisi.
È stato rilevato un marcato effetto sui difetti cardiaci, soprattutto a livello del setto ventricolare o atriale. Tra i bambini privi di tali difetti, il rischio di malformazioni congenite non è risultato significativamente aumentato.

Tra le donne trattate con solo un tipo di antipertensivi la stima del rischio è risultata inferiore rispetto a quella rilevata con l'impiego di ≥2 farmaci. Tale differenza, tuttavia, poteva essere dovuta ad un effetto random così come per l'incremento del rischio rilevato con l'uso di ACE-inibitori. La terapia con un beta-bloccante, invece è stata associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio.
La somministrazione concomitante di altri farmaci non ha variato la stima del rischio.

Osservazioni precedenti hanno documentato che l'uso di ACE-inibitori ma non di altri antipertensivi è associato ad un aumento del rischio di difetti cardiovascolari (*Cooper WO et al. N Engl J Med 2006; 354: 2443-51*).
Questa analisi ha confermato l'incremento del rischio con gli ACE-inibitori ma anche con altre classi di antipertensivi, soprattutto i beta-bloccanti.

Gli autori indicano due diverse possibili spiegazioni: il fatto che il vero fattore di rischio sia la malattia di base, l'ipertensione cronica; oppure il farmaco antipertensivo potrebbe attraversare la

placenta e potrebbe disturbare la circolazione fetale portando ad un aumento del rischio di difetti del setto.

L'associazione tra uso materno di antipertensivi nel primo periodo della gravidanza e i difetti cardiovascolari nel bambino non sono specificamente correlati all'uso degli ACE-inibitori, ma si possono manifestare anche dopo l'uso di altri antipertensivi, in particolare, i beta-bloccanti.
Sono necessari ulteriori studi di maggiori dimensioni che valutino il rapporto tra ipertensione cronica materna, l'uso di farmaci antiipertensivi e i difetti cardiaci congeniti.

Conflitto di interesse: non indicato.

Parole chiave: antipertensivi, gravidanza, malformazioni congenite.

Riferimento bibliografico
Lennestål R et al. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 615–25.

Farmaci antiglaucoma durante la gravidanza e rischio di basso peso alla nascita: uno studio basato sulla popolazione

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nonostante la pressione intraoculare nelle donne in gravidanza con ipertensione intraoculare possa diminuire nel secondo e terzo trimestre di gestazione, alcune continuano a presentare valori elevati per i quali è necessario un trattamento. Tuttavia, la gestione del glaucoma durante la gravidanza è difficile. In un sondaggio condotto tra gli oculisti nel Regno Unito, il 40% ha utilizzato (o continuerebbe a utilizzare) un trattamento topico. Il 45% dei prescrittori utilizzerebbe, come prima scelta, beta-bloccanti topici, il 33% analoghi delle prostaglandine per uso topico e il 22% altri farmaci. Nonostante alcuni farmaci antiglaucoma siano sicuri in gravidanza, non sono stati pubblicati studi su larga scala che permettano un miglioramento delle conoscenze.
Utilizzando un dataset basato sulla popolazione di Taiwan, l'obiettivo di questo studio è quello di analizzare la correlazione tra le diverse categorie di farmaci antiglaucoma impiegati in gravidanza e il rischio di basso peso alla nascita.

Sono stati utilizzati due database nazionali. Il primo, National Health Insurance Research Dataset 1996-2003 (NHIRD), pubblicato dal National Health Research Institute di Taiwan, include cure ambulatoriali e ospedaliere per oltre 22 milioni di cittadini, che rappresentano oltre il 98% della popolazione isolana. Il secondo database utilizzato è stato il Registro dei certificati di nascita pubblicato dal Ministero degli Interni di Taiwan.
Sono state inizialmente identificate 477.006 madri che avevano avuto un parto singolo tra il 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre 2003. Il gruppo di studio era composto da 244 donne in gravidanza a cui erano stati prescritti farmaci topici. Sono state escluse le donne a cui era stata prescritta più di una categoria di farmaci per uso topico. Il gruppo di confronto è stato estratto dalle restanti 476.754 madri e comprendeva 1.952 donne in stato di gravidanza correlate per età, anno del parto, ipertensione materna e diabete gestazionale. Sono state escluse le donne con diagnosi di qualsiasi tipo di disturbo mentale, lupus sistemico eritematoso, artrite reumatoide, gotta, spondilite anchilosante, sarcoidosi tra 1996 e 2003.

Il basso peso alla nascita è stato valutato utilizzando il cut-off standard di 2.500 g indicato dall'OMS (<2500 g, ≥2500 g). I possibili fattori di confondimento che potevano contribuire all'esito della gravidanza comprendevano le caratteristiche del neonato, della madre e del padre. L'età gestazionale è stata utilizzata per aggiustare gli effetti delle nascite premature (<37 settimane).

Non è stata osservata una differenza significativa tra le due coorti in termini di genere del neonato, età gestazionale, stato civile, il più alto livello di istruzione materna, di reddito familiare mensile, età paterna e più alto livello di istruzione paterna. La media di peso alla nascita è stato di 3060 g e 3134 g per la coorte dello studio e il confronto, rispettivamente.
In totale, il 10,7% delle donne nello studio e il 6,2% nel confronto ha avuto un bambino con basso peso alla nascita.
La maggior parte delle donne (77,5%) aveva ricevuto una prescrizione di beta-bloccanti e solo il 2,9% di inibitori dell'anidrasi carbonica.
Dopo avere aggiustato i risultati per i possibili fattori di confondimento (caratteristiche del bambino, della madre, del padre, differenza di età tra i genitori e reddito familiare mensile), non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nel rischio di basso peso alla nascita tra le madri trattate con beta-bloccanti e il controllo (OR 1,63; 95% CI 1,01-2,62). Tuttavia, è stato osservato un rischio significativamente più alto per i neonati di madri a cui erano stati prescritti antiglaucoma diversi dai beta-bloccanti (OR 2,15; 95% CI 1,05-5).

I risultati dello studio suggeriscono che i beta-bloccanti per uso topico non hanno determinato un aumento significativo del rischio di basso peso alla nascita e quindi potrebbero essere considerati farmaci di prima scelta per il controllo della pressione intraoculare in donne in gravidanza affette da glaucoma.

I risultati di questo studio devono essere interpretati considerando le seguenti limitazioni. In primo luogo, non sono state rese disponibili le informazioni riguardo la compliance delle pazienti e ciò potrebbe aver invalidato le differenza con il gruppo di confronto. In secondo luogo, i dati su alcune variabili, che possono influenzare il rischio di basso peso alla nascita, quali fumo, cattive abitudini di vita, assunzione di alcol, altezza e indice di massa corporea delle madri, non erano disponibili nel database. Terzo, non erano disponibili informazioni sui fattori che potevano influenzare l'assorbimento sistemico dei farmaci antiglaucoma.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave*:* gravidanza, farmaci antiglaucoma, studio basato sulla popolazione.

Riferimento bibliografico
Jau-Der H. et al. Antiglaucoma medications during pregnancy and the risk of low birthweight: A population-based study. Br J Opthalmol 2009; 10.1136/bjo.2008.157123.

Progesterone per la prevenzione delle nascite pretermine in gravidanze gemellari (STOPPIT, *STudy Of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Twins*): uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato e una metanalisi

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La nascita pretermine continua ad essere la principale causa di mortalità neonatale nelle gravidanze plurigemellari. Nel lungo termine la morbidità per i nati pretermine, sia in caso di gravidanze singole che plurigemellari, è ben documentata e determina un precario stato di salute e difficoltà in età scolare e adulta. Tre precedenti studi (*da Fonseca EB et al. Am J Obstet Gynaecol 2003; 188:419–24; Meis PJ et al. N Engl J Med 2003;348: 2379–85; Fonseca EB et al. N Engl J Med 2007;357:462–9*) avevano suggerito l'efficacia del progesterone nella prevenzione del parto pretermine in gravidanze singole ad alto rischio, ovvero in caso di precedenti parti pretermine o presenza di raccorciamento della cervice; tuttavia, non ci sono evidenze sull'efficacia di eventuali interventi in caso di gravidanze gemellari.

Lo studio STOPPIT, randomizzato, in doppio cieco e placebo controllato, ha valutato l'ipotesi che, in caso di gravidanze gemellari, il parto o la morte intrauterina prima della 34esima settimana di gestazione si verificherebbero con minore frequenza in seguito al trattamento con progesterone rispetto a placebo.

Tra il 2004 e il 2008, in nove centri del National Health Service del Regno Unito (UK), specializzati in gravidanze plurigemellari, sono state reclutate tutte le donne con gravidanze gemellari le cui età gestazionali e tipo (gravidanza monocoriale o bicoriale) erano state stabilite prima della 20esima settimana. Dallo studio sono state escluse donne con gravidanze plurigemellari, con gravidanze complicate da anomalie fetali, strutturali o cromosomiche, per le quali era controindicato l'uso di progesterone e nel caso in cui erano previsti la sutura della cervice, il parto elettivo prima della 34esima settimana o un intervento trasfusionale tra i gemelli prima della 22esima settimana.

A partire dalla 24esima settimana, le donne arruolate nello studio sono state randomizzate ad un trattamento giornaliero intravaginale di 90 mg di progesterone gel o a placebo
L'outcome primario era il parto o la morte intrauterina prima della 34esima settimana, valutati come la nascita del primo dei due gemelli e la morte intrauterina di uno dei due feti, rispettivamente.
Gli outcome secondari, riferiti alle madri, erano l'età gestazionale al momento del parto, il tipo di parto (spontaneo, presentazione podalica, assistito -con forcipe o ventose-, o taglio cesareo), la durata delle doglie e la tollerabilità, intesa come durata della degenza clinica. Gli outcome secondari, riferiti ai neonati, erano il ricovero al reparto neonatale e la durata della degenza.

Utilizzando le banche dati PubMed e Cochrane, gli stessi autori hanno, poi, condotto una metanalisi, in cui sono stati inclusi trial controllati e randomizzati nei quali le donne con gravidanze gemellari erano state esposte a progesterone per la prevenzione delle nascite pretermine ed esclusi quelli nei quali il progesterone veniva somministrato alle donne con sintomi di doglie premeture.
L'outcome primario della metanalisi era l'incidenza di parti o di morte fetale entro la 34esima settimana di gestazione (Odds Ratio; 95% CI).

Su un totale di 500 donne arruolate, 494 donne e 988 neonati sono stati valutati secondo l'analisi per-protocol.
La percentuale combinata di parti e di morti intrauterine prima delle 34esima settimana è risultata più alta nel gruppo trattato con progesterone rispetto a placebo (24,7% vs 19,4%; OR 1,36; 95% CI 0.89-2.09, p=0.16).
L'analisi dei sottogruppi ha suggerito un incremento della percentuale di parti e di morti intrauterine pretermine in donne con gravidanze bicoriali trattate con progesterone (OR 1,73; 1,06-2,83).
Il tasso di eventi avversi era simile tra i due gruppi.
Le uniche differenze emerse a favore di progesterone sono state la riduzione del rischio di taglio cesareo (OR 0,53; 0,34-0,84; p=0,006), di parti assistiti (OR 0,42; 0,21-0,83; p=0,013) e di nausea (OR 0,43; 0,20-0,94; p=0,035).

La metanalisi, che ha incluso soltanto altri due studi oltre al presente (*Fonseca EB et al. N Engl J Med 2007; 357: 462-69; Rouse DJ et al. N Engl J Med 2007; 357: 454-61*), ha confermato che il progesterone non previene le nascite pretermine in gravidanze gemellari (OR raggruppato 1,16; 0,89 -1,51).

Diversamente da quanto precedentemente dimostrato per le gravidanze singole, in questo studio il progesterone non ha ridotto il rischio di parti o di morti intrauterine prima della 34esima settimana in gravidanze gemellari.

Gli autori hanno, inoltre, dichiarato che il risultato secondo cui le donne trattate con progesterone sono esposte ad un minor rischio di taglio cesareo o parto assistito, dovrebbe essere interpretato con cautela, considerando che questo era soltanto un outcome secondario dello studio e che, ad oggi, non esiste alcuna plausibilità biologica che possa dimostrarlo.

Il disegno dello studio, un trial randomizzato, in doppio cieco e placebo-controllato, è il principale punto di forza, oltre al limitato numero di follow-up persi e di criteri di esclusione considerati. Tuttavia, il fatto che soltanto il 40% delle donne eleggibili ha scelto di partecipare allo studio, ovvero un numero minore rispetto a quanto previsto durante l'arruolamento, potrebbe essere un fattore limitante.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene sottolineato che i risultati di questo studio non dovrebbero necessariamente precludere l'uso di progesterone durante gravidanze gemellari perché ne potrebbero conseguire altri benefici, piuttosto che la prevenzione delle nascite pretermine.
Pertanto, si dovrebbero terminare alcuni studi in corso, monitorare fino all'infanzia i neonati e, quindi, aggregare tutti i dati per stabilire il rapporto efficacia-tollerabilità a lungo termine del progesterone nella prevenzione delle nascite pretermine, sia in gravidanze singole che in quelle plurigemellari.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Chief Scientist Office of the Scottish Government Health Directorate.

Parole chiave: progesterone, gravidanze gemellari, RCT.

Riferimenti bibliografici

Norman JE et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. Lancet 2009; 373: 2034-40.
Doyle L. Antenatal progesterone to prevent preterm birth. Lancet 2009; 373: 2000-2.

Acatisia: una revisione aggiornata sugli antipsicotici di seconda generazione

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

L'acatisia è un disordine del movimento caratterizzato da agitazione, frequentemente associato con l'uso di antipsicotici antagonisti dei recettori per la dopamina. L'acatisia è costituita da componenti sia oggettive (aumentata attività motoria, descritta come movimenti ripetitivi, complessi e parzialmente finalizzati) che soggettive (agitazione interiore spesso accompagnata da tensione, panico, irritabilità ed impazienza). Una valutazione clinicamente valida dell'acatisia richiede strumenti qualificati e la capacità di clinici esperti in grado di riconoscere l'intero spettro di manifestazioni soggettive ed oggettive. Attualmente, sono disponibili numerose scale che permettono la valutazione della presenza di acatisia negli studi clinici, anche se molti clinici preferiscono non utilizzare queste scale e la diagnosi viene fatta soprattutto sull'osservazione clinica e sulla fenomenologia. Tuttavia, è talora difficoltoso differenziare l'acatisia da numerosi altri disordini.
L'associazione con farmaci che bloccano la trasmissione dopaminergica supporta l'ipotesi che la comparsa di acatisia potrebbe essere legata ad un basso tono dopaminergico cerebrale. Tuttavia, farmaci efficaci nella terapia dell'acatisia iatrogena, quali per esempio benzodiazepine, beta-bloccanti, antagonisti serotoninergici, suggeriscono il coinvolgimento di altri sistemi neurotrasmettitoriali.

Lavori precedenti si sono focalizzati sull'acatisia indotta da antipsicotici di prima generazione (First-Generation Antipsychotics, FGAs). Questo articolo raccoglie i dati degli studi clinici sulla percentuale di acatisia indotta da antipsicotici attualmente approvati dalla FDA, compresi gli studi

di confronto con gli antipsicotici di seconda generazione (Second-Generation Antipsychotics, SGAs). Nonostante sia noto, infatti, che i SGAs sono legati ad un minor rischio di comparsa di disordini del movimento, studi clinici hanno dimostrato che sintomi extrapiramidali, inclusa l'acatisia, sono comunque osservabili anche con l'uso di questi farmaci, anche se in una percentuale minore rispetto ai FGAs.

Gli SGAs presi in considerazione sono stati: clozapina, olanzapina, risperidone, quetiapina, aripiprazolo, paliperidone e ziprasidone, utilizzati in pazienti adulti affetti da schizofrenia e disturbi bipolari.
La revisione ha incluso studi clinici, metanalisi o studi controllati randomizzati, senza limiti di data.
Questi criteri hanno permesso di identificare 77 studi. Prima di esaminare i risultati, tuttavia, gli autori puntualizzano alcune considerazioni ed alcuni limiti del loro studio:

- l'acatisia ed i disordini del movimento in genere non sono facilmente individuabili senza un'adeguata preparazione e la maggior parte degli studi analizzati non riporta una procedura di questo tipo.
- Molti studi sono basati su segnalazioni spontanee che tendono a riflettere diversi modelli di valutazione rispetto ad una valutazione sistematica. I risultati quindi devono essere interpretati con cautela e la percentuale di rischio relativo potrebbe risultare maggiore del rischio assoluto.
- Alcuni studi non sempre mostrano le differenze placebo/farmaco clinicamente osservate nella prevalenza e nella severità dell'acatisia.
- Oltre la frequenza di incidenza dell'acatisia legata al trattamento e la media delle modifiche della scala Barnes Akathisia Rating Scale, non ci sono informazioni su altre caratteristiche cliniche.
- Le strategie terapeutiche per affrontare questo evento avverso non sono standardizzate e variano a discrezione del clinico.
- Nonostante molti studi utilizzino una misura oggettiva dell'acatisia, la maggior parte non riporta dati riguardo l'acatisia severa.

Nonostante questi limiti e nonostante la procedura di analisi non sia di tipo meta-analitico, emergono tuttavia dei risultati interessanti. In particolare, sebbene la differenza nell'incidenza rispetto ai FGAs, l'acatisia è un evento avverso emergente anche con tutti gli SGAs esaminati.
È interessante sottolineare che l'incidenza di acatisia riportata negli studi clinici sui disordini bipolari, in genere, è stata maggiore rispetto a quelli sulla schizofrenia. Le ragioni di questa osservazione non sono note. Gli autori ipotizzano che potrebbe essere dovuto al fatto che l'acatisia sembra più frequente in caso di politerapia cronica, oppure che la comparsa di acatisia possa risultare dal basso dosaggio o dalla riduzione del dosaggio dei neurolettici che permettono lo smascheramento della patologia in seguito alla riduzione della sintomatologia da parkinsonismo.
In conclusione, comunque, l'incidenza di acatisia riportata per i FGAs è maggiore di quella riportata per gli SGAs, indipendentemente dal tipo di popolazione studiata.

Vengono quindi esaminati nel dettaglio i risultati osservati per i singoli SGAs:
Clozapina. Non sono stati pubblicati studi controllati clozapina/placebo nei quali l'incidenza di acatisia sia stata specificatamente valutata. Negli studi di confronto tra clozapina e FGAs, la maggior parte riporta una minore incidenza di acatisia nel braccio clozapina rispetto a FGAs.

Risperidone. Negli studi controllati placebo/risperidone, l'incidenza di acatisia è minore nel braccio placebo rispetto al braccio risperidone, mentre negli studi risperidone vs FGAs, l'incidenza di acatisia è minore nel braccio risperidone rispetto a FGAs, anche se la severità è simile nei gruppi. Nei pazienti con spettro schizofrenico, l'incidenza di acatisia nei trattati con risperidone sembra maggiore rispetto a clozapina e quetiapina. Per quanto riguarda il confronto risperidone/olanzapina, alcuni studi mostrano un'incidenza minore per quest'ultima, mentre due studi non riportano

differenze significative. Uno studio sul confronto risperidone vs aripiprazolo mostra un'incidenza minore nel braccio risperidone.

Olanzapina. La maggior parte degli studi controllati olanzapina/placebo non dimostra differenze di incidenza sia nei pazienti con disturbi bipolari che con spettro schizofrenico. Il confronto con FGAs indica che l'incidenza di acatisia è minore con olanzapina rispetto ai FGAs, tuttavia uno studio nel quale olanzapina era somministrata im vs aloperidolo non riporta differenze significative. Gli studi di confronto tra olanzapina e ziprasidone dimostrano risultati contrastanti, mentre il confronto con paliperidone indica un'incidenza minore di acatisia con olanzapina.

Quetiapina. Studi controllati quetiapina/placebo dimostrano un'incidenza sovrapponibile di acatisia sia nei pazienti con schizofrenia che in quelli con disturbi bipolari, tranne che in uno studio, nel quale l'incidenza era maggiore nel braccio quetiapina alla dose più elevata. Anche in questo caso, l'incidenza di acatisia rispetto ai FGAs è minore.

Ziprasidone. Negli studi controllati ziprasidone/placebo, l'incidenza di acatisia è maggiore nel gruppo trattato con il farmaco, ad eccezione di uno studio, nel quale l'incidenza è sovrapponibile. Negli studi di confronto con i FGAs, ziprasidone, sia im che per os, dimostra una minor incidenza di acatisia. Ziprasidone dimostra la stessa incidenza di acatisia rispetto ad aripiprazolo, ma una minore incidenza rispetto a risperidone.

Aripiprazolo. Alcuni studi controllati aripiprazolo/placebo riportano una incidenza simile, mentre altri indicano una maggior incidenza nel braccio aripiprazolo.

Paliperidone. In due studi controllati paliperidone/placebo, l'incidenza di acatisia appare dose-dipendente e l'uso di anticolinergici per contrastare la sintomatologia è maggiore nel braccio paliperidone rispetto al placebo.
Gli studi che confrontano diversi antipsicotici fra loro sono pochi; in particolare uno studio confronta 4 diversi SGAs con perfenazina (un FGA con scarsi effetti extrapiramidali) ed osserva che la percentuale di acatisia è sovrapponibile fra i diversi farmaci. Altri due studi non osservano differenze di incidenza di acatisia fra diversi SGAs, mentre uno studio mostra una incidenza di acatisia del 23% per quetiapina, del 5% per clozapina e dello 0% per risperidone e olanzapina. Gli altri SGAs non sono stati valutati nello studio perchè non ancora in commercio in quel momento.

In conclusione, gli autori di questo lavoro sottolineano che, nonostante gli SGAs siano generalmente associati ad una minore incidenza di disordini del movimento rispetto a quelli convenzionali, una sempre più cospicua letteratura di confronto suggerisce che anch'essi possono indurre acatisia, anche se attualmente sono numerose le discrepanze nelle percentuali di incidenza di questo disordine del movimento fra i diversi farmaci di questa classe. Queste differenze di incidenza sono soprattutto dovute ad una disomogeneità metodologica nei diversi studi, quali per esempio le differenze dell'approccio diagnostico, le scale di valutazione utilizzate, il momento della diagnosi.

Gli antipsicotici di seconda generazione, in genere, sono associati ad una minore incidenza di disordini del movimento rispetto a quelli di prima generazione.
L'insorgenza di acatisia rimane, tuttavia, un importante problema anche nella terapia con antipsicotici di seconda generazione.
Sono quindi necessarie valutazioni standardizzate e accurate per meglio comprendere la natura e l'incidenza dell'acatisia.

Conflitto di interesse: alcuni autori sono consulenti o dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: acatisia, antipsicotici di prima/seconda generazione, revisione descrittiva.

Riferimento bibliografico
Kane JM et al. Akathisia: An updated review focusing on second-generation antipsychotics. J Clin Psychiatry 2009; 70: 627-43.

Corticosteroidi nel trattamento della sepsi grave e dello shock settico negli adulti: una revisione sistematica

A cura del Dott. Francesco Salvo

Il beneficio dei corticosteroidi nella sepsi grave e nello shock settico sono a tutt'oggi controversi. Dati clinici suggeriscono che 7 giorni di terapia con idrocortisone 200 mg/die è associata ad una ridotta mortalità rispetto ad una terapia di 3 giorni (24% vs 32%) (*Huh JW et al. Crit Care Med 2006;34: A101*). Di contro, trial effettuati con alte dosi di corticosteroidi somministrati in bolo unico non hanno mostrato nessun beneficio sulla sopravvivenza (*Cronin L et al. Crit Care Med 1995; 23:1430-9*). Due recenti revisioni sistematiche hanno mostrato un beneficio di basse dosi di corticosteroidi (≤300 mg/die di idrocortisone od equivalenti) somministrati per ≥5 giorni (*Minneci PC et al. Ann Intern Med 2004;141:47-56; Annane D et al. Cochrane Database Syst Rew 2004; 1: CD00224. doi:10.1002/14651858.CD002243.pub2*).

Obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare l'effetto dei corticosteroidi sulla mortalità a 28 giorni in pazienti con sepsi grave o con shock settico. L'obiettivo secondario era valutare l'influenza della dose e della durata della terapia sulla mortalità.

Nella revisione sistematica sono stati inclusi gli studi randomizzati o "quasi" randomizzati, in cieco o meno in cui i corticosteroidi venivano somministrati per via endovenosa. Per basse dosi di corticosteroidi si intendeva un dosaggio ≤300 mg/die di idrocortisone (od equivalenti). Inoltre, gli autori hanno classificato gli studi in base alla durata della somministrazione considerando una terapia prolungata se il farmaco veniva somministrato per ≥5 giorni.

I dati provenienti dagli studi selezionati sono stati utilizzati per effettuare una metanalisi con l'obiettivo di chiarire il ruolo dei corticosteroidi sulla mortalità a 28 giorni. Sono inoltre state effettuate delle sottoanalisi per valutare il tasso di mortalità intraospedaliera, i giorni di ricovero, la reversione completa dello shock al giorno 7 e 28, il numero di pazienti con reazioni avverse gravi quali emorragie gastrointestinali, superinfezioni, iperglicemia, ipernatremia, debolezza neuromuscolare.

Gli autori hanno selezionato 22 trial clinici che corrispondevano ai criteri di inclusione, controllati con terapia standard o placebo.

Analisi principale

La mortalità a 28 giorni era riportata in 17 trial randomizzati (2138 pazienti) e in 3 trial quasi randomizzati (n=246). Nei trial randomizzati, sono deceduti 388 dei 1099 pazienti trattati con corticosteroidi rispetto ai 400 dei 1039 del controllo (35,3% vs 38,5%, RR 0.84; 95%CI 0.71-1.00, p=0.05).
Nei trial quasi randomizzati, sono deceduti 28 dei 121 pazienti trattati con corticosteroidi rispetto ai 24 dei 125 pazienti del controllo (23,1% vs 19,2%, RR 1.05; 95%CI 0.69-1.58, P=0.83).
Una sottoanalisi effettuata sui 12 studi che analizzavano l'effetto di una terapia prolungata con basse dosi di corticosteroidi, ha riscontrato la morte di 236 dei 629 pazienti trattati con corticosteroidi rispetto ai 264 dei 599 pazienti assegnati al gruppo di controllo (37,5% vs 44,1%, RR 0.84; 95%CI 0.72-0.97, p=0.02). Una sottoanalisi effettuata solo sui 7 trial clinici che utilizzavano alte dosi di corticosteroidi a breve termine non ha mostrato alcuna differenza rispetto al gruppo di controllo (33,2% vs 31,5%, RR 0.94; 95% CI 0.69-1.30). Un'analisi di metaregressione

ha confermato un'interazione positiva tra dose e durata della terapia con corticosteroidi e la sopravvivenza a 28 giorni.

Analisi secondarie

- *Mortalità nei reparti di terapia intensiva*: nessuna differenza (40,5% vs 45,6%; RR 0.81 95% CI 0.63-1.04, p=0.10);
- *Mortalità ospedaliera*: corticosteroidi protettivi rispetto al gruppo di controllo (39,7% vs 44,0%, RR 0.83 95% CI 0.68-1.00, p=0.05);
- *Mortalità ospedaliera, basse dosi, terapia prolungata*: corticosteroidi protettivi rispetto al gruppo di controllo (44,4% vs 50,4%, RR 0.85 95% CI 0.72-1.00, p=0.05);
- *Mortalità ospedaliera, alte dosi, terapia a breve termine*: nessuna differenza (38,6% vs 42,9%, RR 0.84 95% CI 0.52-1.36, p=0.47);
- *Guarigione dallo shock entro 7 giorni*: corticosteroidi più efficaci rispetto al gruppo di controllo (63,5% vs 50,4%, RR 1.29 95% CI 1.06-1.58, p=0.01);
- *Guarigione dallo shock entro 7 giorni, basse dosi, terapia prolungata*: corticosteroidi più efficaci rispetto al gruppo di controllo (63,5% vs 47,1%, RR 1.35 95% CI 1.16-1.57, p<0.001);
- *Guarigione dallo shock entro 28 giorni*: corticosteroidi più efficaci rispetto al gruppo di controllo (66,9% vs 58,6%, RR 1.12 95% CI 1.02-1.23, p=0.02);
- *Durata del ricovero*: i pazienti in trattamento con corticosteroidi stavano in media 4,49 giorni in meno in ospedale rispetto al gruppo di controllo (95% CI meno 7,04 giorni – meno 1,94 giorni, p<0,001).
- *Reazioni avverse gravi*: emorragie gastrointestinali (7,9% vs 7,3%; RR 1.12 95% CI 0.81-1.53, p=0,5), superinfezioni (18,7% vs 18,2%; RR 1.01 95% CI 0.82-1.25, p=0,92), debolezza neuromuscolare (1% vs 1,7%; RR 0.63 95% CI 0.12-3.35, p=0,58) si sono manifestate senza differenze statisticamente significative tra i gruppi; di contro iperglicemia (51,7% vs 45,6%; RR 1.16 95% CI 1.07-1.25, p<0,001) ed ipernatremia (31,4% vs 19,2%; RR 1.61 95% CI 1.26-2.06, p<0,001) erano più frequenti nei pazienti trattati con corticosteroidi.

L'analisi dei trial che hanno utilizzato una terapia prolungata (≥5 giorni) con basse dosi di corticosteroidi (≤300 mg/die di idrocortisone od equivalenti) ha evidenziato una riduzione significativa della mortalità da tutte le cause (p=0.02) e della mortalità intraospedaliera (p=0.05).

Complessivamente, lo studio ha mostrato che i corticosteroidi sono efficaci nel ridurre la mortalità nei pazienti adulti con shock settico o sepsi grave solo se utilizzati a basse dosi (200-300 mg/die di idrocortisone od equivalenti) e per non meno di 5 giorni, o comunque almeno 100 ore. Le evidenze provenienti dai trail clinici, non hanno mostrato invece nessuna efficacia dall'utilizzo di alte dosi a breve termine di corticosteroidi nel trattamento della sepsi grave o dello shock settico.
Ulteriori studi sono comunque necessari per valutare l'effetto della terapia a lungo termine con basse dosi di corticosteroidi, in particolare sul momento ottimale per iniziare la terapia, a quali dosi e per quanto tempo utilizzare il farmaco prima di ridurre le dosi.

L'editoriale di accompagnamento allo studio evidenzia che le conclusioni degli autori sono in contrasto con le raccomandazioni presenti nelle linee guida redatte dalla Surviving Sepsis Campaign (*Dellinger RP et al. Crit Care Med 2008; 36: 296-327*) che suggeriscono che l'uso di corticosteroidi debba essere riservato solo a quei pazienti con shock che siano poco responsivi ad altre misure di supporto.

L'editoriale ricorda che comunque le linee guida non tengono conto di alcuni studi importanti che invece sono stati analizzati nella metanalisi Cochrane nel 2004. Inoltre, ricorda che le

manifestazioni cliniche dello shock settico possono essere molto diverse e che c'è la possibilità che i corticosteroidi siano utili nei pazienti in più gravi condizioni cliniche. Per tentare di rispondere a queste domande, viene suggerito di effettuare una *single patient meta-analysis* in modo da potere analizzare i risultati in base alle differenze cliniche di ogni singolo paziente incluso negli studi inclusi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimenti bibliografici

Annane D et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic rewiev. JAMA 2009; 301: 2362-75.
Jaeschke R, Angus DC. Linving with uncertainty in the intensive care unit: should patients with sepsis be treated with steroids ? JAMA 2009; 301: 2388-90.

Durata della soppressione androgenica nel trattamento del cancro prostatico

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La soppressione androgenica a lungo termine può ridurre la qualità di vita e aumentare il rischio di infarto del miocardio fatale, di fratture e di sindrome metabolica. Il rischio potrebbe essere diminuito sostituendo la soppressione androgenica a lungo termine con una a breve termine (6 mesi), capace di ridurre la mortalità da cancro prostatico localizzato.
Lo *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ha condotto uno studio per determinare se la soppressione androgenica a breve termine possa preservare la qualità di vita e consentire di raggiungere il tasso di sopravvivenza totale ottenuta con quella a lungo termine.

Lo studio, multicentrico (sono stati coinvolti 12 paesi compresa l'Italia), è iniziato nell'aprile 1997. Criteri di inclusione sono stati la conferma istologica di adenocarcinoma della prostata T1c-T2a-b, stadio patologico nodale N1-N2 e nessuna evidenza clinica di diffusione metastatica oppure stadio clinico tumorale T2c-T4, clinico nodale N0-N2, e nessuna evidenza clinica di diffusione metastatica (*International Union against Cancer* 1992 *staging criteria*), livello basale del *prostate-specific antigen* (PSA) fino a 40 volte il limite superiore normale e un *preformance status* 0-2 (WHO). Ulteriori criteri erano: livello di emoglobina $\geq$10 g/dl, leucociti $\geq 2\times10^9$/l, piastrine $\geq 100\times10^9$/l, nessun precedente trattamento per il cancro prostatico (ad eccezione dell'ormonoterapia per $\leq$3 settimane) e nessuna neoplasia precedente (ad eccezione del cancro delle cellule basali della pelle, trattato).

I pazienti sono stati sottoposti a radioterapia con interessamento di due volumi bersaglio: il primo comprendente la pelvi, la prostata, le vescichette seminali, i linfonodi iliaci interni ed esterni e la parte più bassa dei linfonodi iliaci comuni; il secondo comprendente la prostata e le vescichette seminali. L'irradiazione è stata effettuata una volta al giorno, 5 giorni alla settimana, le dosi sono state 50 Gy per il primo volume bersaglio e aggiuntivi 20 Gy per il secondo.
Nei primi 6 mesi di soppressione androgenica è stato realizzato un blocco completo somministrando sia un analogo del LHRH, dal primo giorno dell'irradiazione, sia un agente antiandrogeno (flutamide [750 mg/die] o bicalutamide [50 mg/die]), dalla settimana prima dell'inizio del trattamento con l'analogo del LHRH. I pazienti nel gruppo soppressione a lungo termine hanno protratto il trattamento con l'analogo del LHRH per ulteriori 2,5 anni. Dal 1 marzo 1998 al 15 luglio 1999, la triptorelina è stata somministrata per via intramuscolare una volta al mese; successivamente ogni 3 mesi, grazie alla disponibilità di una nuova formulazione.
La valutazione iniziale dei pazienti ha compreso la conta completa delle cellule ematiche, la misura del PSA, la scansione del tessuto osseo, la radiografia del torace, la TAC e la risonanza magnetica dell'addome e della pelvi. La valutazione clinica e gli esami di laboratorio per la tossicità, le misure del PSA sono state ripetute ogni 6 mesi per 5 anni e successivamente ogni anno.

La tossicità acuta è stata valutata in accordo all'*Expanded Common Toxicity Criteria* del *National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group*, quella tardiva in accordo al *Late Radiation Morbidity Scoring Scheme* del EORTC-*Radiation Therapy Oncology Group*.
La qualità di vita è stata misurata con l'*EORTC core quality-of life questionnarie* (QLQ-C30, version 2.0) implementata con una versione iniziale dell'EORTC *quality-of life questionnarie for prostate cancer.* Le valutazioni sono state effettuate prima del trattamento iniziale, alla randomizzazione e a 1, 1,5, 2,5 e 3,5 anni dall'inizio della radioterapia.

L'outcome primario è stato la sopravvivenza totale. È stato considerato un HR ≤1,35 per stabilire la non inferiorità della soppressione androgenica a breve termine rispetto a quella a lungo termine. Gli end point secondari sono stati la sopravvivenza libera da progressione clinica, da metastasi regionali e a distanza, da progressione biochimica (PSA≥1,5 ng/ml e un aumento dei livelli rilevato in due successive occasioni distanti almeno 3 mesi).

Tra ottobre 1997 e maggio 2002, 1113 pazienti (età media 69-70 anni) sono stati arruolati e 970 sono stati assegnati al gruppo soppressione androgenica a breve termine (n=483) o a quello a lungo termine (n=487). La maggior parte dei pazienti presentava un *performance status* 0 (>83%), stadiazione clinica del tumore T3 (>71%), clinica patologica dei linfonodi N0 (>91%), combinata del tumore e dei linfonodi T2c-T4 N0 (>91%), punteggio Gleason 2-7 (>80%), livello del PSA 15,6-18,8 ng/ml. 1089 pazienti sono stati sottoposti a radioterapia; la durata e la dose media sono state, rispettivamente, 51 giorni e 70 Gy. 1080 pazienti sono stati sottoposti all'iniziale trattamento ormonale di 6 mesi. 672 pazienti hanno ricevuto triptorelina, 325 goserelina, i restanti hanno ricevuto altri tipi di LHRH oppure sono passati alla triptorelina durante il trattamento.

I principali effetti avversi rilevati sono stati: vampate di calore >3 volte al giorno (28,8%), ginecomastia (7,1%), diarrea di grado ≥3 (2,1%) e incontinenza (10,2%). Il 71,7% dei pazienti nel gruppo soppressione a lungo termine ha completato i 3 anni di trattamento; il 4,5% di quelli con follow-up <3 anni ha comunque ricevuto il trattamento all'ultima visita; il 21,8% ha interrotto il trattamento prematuramente. Gli eventi avversi emersi durante gli ulteriori 2,5 anni di trattamento sono stati vampate di calore ≤3 volte al giorno (32,0%), >3 volte al giorno (39,2%) e ginecomastia (18,1%).

Dopo la radioterapia e i 6 mesi di blocco androgenico sono significativamente aumentati (p<0,001) fatigue, vampate di calore e i problemi sessuali. Dopo la randomizzazione il gruppo blocco a lungo termine ha riportato punteggi significativamente maggiori par l'insonnia (p=0,006), le vampate di calore (p<0,001) e l'interesse per e l'attività sessuale (p<0,001); le differenze sono state clinicamente rilevanti solo per le vampate di calore, l'interesse per l'attività sessuale. La qualità di vita non è stata significativamente differente tra i due gruppi.
Al 4 settembre 2007, 132 e 98 pazienti, rispettivamente nel gruppo blocco a breve e a lungo termine, sono deceduti. Il cancro prostatico è stata la causa di morte, rispettivamente per 47 e 28 pazienti, gli eventi cardiaci per 31 e 25 pazienti.

La mortalità complessiva a 5 anni è stata 15,2% (CI 95% 12,1-18,9%) nel gruppo a lungo termine, 19,0% (CI 95% 15,5-23,0%) in quello a breve termine corrispondente ad un valore di HR 1,42 (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95,71% 1,79; p=0,65 per la non inferiorità). La percentuale cumulativa per la mortalità prostata-specifica è stata 4,7% (CI 95% 2,7-6,7%) nel gruppo a breve termine, 3,2% (CI 95% 1,6-4,8%) in quello a lungo termine (HR 1,71; CI 95% 1,14-2,57%; p=0,002).
La mortalità cumulativa a 5 anni per le cause non correlate al cancro prostatico è stata 9,0% (CI 95% 6,3-11,7%) nel gruppo a breve termine e 7,4% (CI 95% 5,0-9,9%) in quello a lungo termine (HR 1,30; CI 95% 0,98-1,72).
Non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza cumulativa a 5 anni di eventi cardiaci fatali (4,0% e 3,0%, rispettivamente nei gruppi a breve e a lungo termine).

Nel trattamento del cancro prostatico localmente avanzato la radioterapia combinata a 6 mesi di soppressione androgenica consente di ottenere una sopravvivenza inferiore a quella ottenuta con radioterapia insieme a 3 anni di soppressione androgenica.

Nell'editoriale di accompagnamento viene rilevato che attualmente molti pazienti, rispetto a quelli inclusi nello studio, hanno tumori molto più piccoli e di grado inferiore. Infatti, la misurazione ripetuta dei livelli del PSA ha permesso di ottenere un sostanziale spostamento della malattia verso lo stadio T1c. Lo studio dimostra i benefici per i pazienti con una malattia avanzata e localizzata della radioterapia combinata alla deprivazione androgenica. Tuttavia recenti osservazioni indicano che la sola deprivazione androgenica, come terapia primaria nei pazienti con malattia T1c, non fornisce benefici sulla sopravvivenza.

Non è chiaro, quindi, se le osservazioni riportate possano essere estese ai pazienti sottoposti a radioterapia per trattare tumori di basso grado e di piccolo volume. Inoltre, lo studio non fornisce informazioni sull'efficacia della terapia radiante con o senza deprivazione androgenica nell'ambito di una gestione conservativa della malattia in pazienti con malattia T1c.
In assenza di nuove informazioni la terapia di deprivazione androgenica per la malattia clinicamente localizzata dovrebbe essere limita principalmente ai pazienti con malattia avanzata e localizzata che devono sottoporsi a radioterapia e ai pazienti con chiari segni di malattia sistemica.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da fondi sia privati che pubblici, alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: soppressione androgena, cancro prostatico, trial clinico multicentrico.

Riferimento bibliografico
Bolla et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009; 360; 2516-27.
Albertsen P. Androgen deprivation in prostate cancer-step by step. N Engl J Med 2009; 360: 2572-4.

- Dispositivi medici in evidenza -

Rivestimento bioattivo di fosfato di titanio/calcio per artroplastica discale: analisi di 58 piatti vertebrali dopo 6-12 mesi dall'impianto

A cura delle Dott.sse Chiara Zoppellaro e Maria Cecilia Giron

La durata a lungo termine degli impianti di totale sostituzione discale dipende da fattori biomeccanici e biologici. L'esito favorevole della sostituzione è in parte dovuta al meccanismo di fissazione a punta e dall'entità di osteointegrazione porosa a livello dell'interfaccia tra ossa e protesi. La realizzazione di modifiche del piatto (arrotondamenti, dentature, serrature), aumenta la forza di fissazione ma non assicura la funzionalità a lungo termine. Nell'artroplastica totale delle articolazioni sono già state valutate diverse tipologie di rivestimento della superficie osteoconduttiva, tra cui idrossiapatite (HA), ceramiche di calcio fosfato, apatiti biomimetica e vetro bioattivo.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato di: i) definire l'entità e le modalità di osteointegrazione nell'artroplastica cervicale e lombare di impianti discali con rivestimento bioattivo di fosfato di titanio/calcio (TiCaP); ii) determinare se la posizione dell'impianto (ideale,

sub-ottimale o scarsa rispetto ai piani sagittale e coronale) influenza il successo di osteointegrazione misurato con analisi radiografica ed istomorfometrica quantitativa.

Sono stati valutati due tipi di impianto artroplastico: il dispositivo motorio a rivestimento poroso (PCM; Cervitech Inc., Rockaway, NJ, USA) e la protesi disco-lombare Charitè (Depuy Spine Inc., Raynham, MA, USA), entrambi contenenti due piatti in lega di cromo e cobalto, un nucleo di polietilene ad altissimo peso molecolare ed un particolare rivestimento di fosfato di titanio/calcio HA. Lo studio, eseguito al Centro Medico St. Joseph (Towson, MD, USA), ha incluso 12 interventi artroplastici con PCM a livello cervicale condotti su capre, con sacrificio dell'animale a 6 e 12 mesi dall'intervento e 17 impianti di tipo Charitè inseriti a livello lombare in babbuini sacrificati dopo 6 mesi. Per ogni dispositivo sono state esaminate sia l'interfaccia superiore che inferiore tra protesi e osso, per un totale di 58 piatti. Dopo il sacrificio i segmenti interessati sono stati prelevati dagli animali, processati mediante tecnica istologica di decalcificazione, fissati, tagliati in fettine (250-300 μm) ed infine sottoposti a microfotografia. Le microfotografie ad alta risoluzione ottenute hanno permesso la quantificazione istomorfometrica (BioQuant Image Analysis System, R&M Biometrics, Nashville, TN, USA) dell'area trabecolare ossea a contatto con l'impianto. Le analisi radiografiche e microradiografiche hanno permesso di classificare la precisione della posizione dell'impianto rispetto ai piani sagittale e coronale, in ideale, sub-ottimale o scarsa, in base alla scala di Mc Afee (artroplastica lombare) o alla percentuale di piatto a contatto con la vertebra (artroplastica cervicale). Nessun animale sottoposto ad operazione ha manifestato complicazioni di tipo neurologico ed infettivo.

La precisione della posizione dell'impianto cervicale è risultata essere ideale nel 75% dei casi, sub-ottimale nel 17% dei casi e scarsa nell'8% dei casi mentre quella a livello lombare si è rivelata invece essere ideale solamente nel 26% dei casi, sub-ottimale nel 52% dei casi e scarsa nel 20% dei casi. Le analisi istomorfometriche delle superfici superiori ed inferiori dei piatti hanno dimostrato che l'apposizione trabecolare è stata scarsa nel 21±30% dei casi, sub-ottimale nel 26±33% dei casi e ideale nel 44±23% dei casi a livello cervicale. Risultati simili sono stati ottenuti anche nel caso degli impianti lombari senza differenze significative. Una buona crescita porosa (>30%) è stata ottenuta nel 67% e 75% dei casi, rispettivamente dopo 6 e 12 mesi dall'impianto cervicale, e nell'88% dei casi dopo 6 mesi dall'impianto lombare.

In conclusione questo studio, primo per numerosità di animali sottoposti ad artroplastica discale, ha evidenziato una tendenza all'aumento di osteointegrazione correlato al miglior posizionamento dei piatti. La presenza del rivestimento di TiCaP può rappresentare una strategia per la progettazione di piatti per la sua capacità di ridurre l'incidenza di migrazione del dispositivo dopo artroplastica cervicale e lombare

Conflitto di interesse: due autori dichiarano di essere consulenti per Depuy Spine.

Parole chiave: rivestimento bioattivo di fosfato di titanio/calcio, osteointegrazione porosa, artroplastica discale cervicale e lombare.

Riferimento bibliografico

Cunningham BW et al. Bioactive titanium calcium phosphate coating for disc arthroplasty: analysis of 58 vertebral end plates after 6- to 12-month implantation. Spine J. 2009; in press.

Aneurisma coronarico dopo impianto di stent medicati

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'impianto di stent medicati (drug-eluting stent, DES) durante interventi coronarici è associato ad alterazione del normale processo di riparazione della parete del vaso e ritardo dell'endotelizzazione.

A seguito di interventi coronarici, è molto raro il riscontro angiografico di aneurisma coronarico (CAN), che ipoteticamente si può sviluppare in conseguenza di un esagerato rimodellamento positivo della parete vasale, anche se il meccanismo fisiopatologico rimane sconosciuto. In alcuni pazienti, tale fenomeno è stato associato a reazioni di ipersensibilità, arterite batterica o ad altri rari fattori predisponenti come la malattia di Kawasaki. È stato suggerito, inoltre, che CAN associato a DES può predisporre a trombosi dello stent.
Non è ben chiaro neanche quali siano le implicazioni cliniche del riscontro angiografico di aneurisma coronarico.

Lo studio ha valutato i risultati clinici, angiografici e dell'ecografia intravascolare (intravascular ultrasound, IVUS) in pazienti con riscontro angiografico di CAN dopo impianto di DES, utilizzando i database che hanno raccolto dati clinici e angiografici del Cardiovascular Institute, Clínico San Carlos University Hospital (Madrid, Spagna), da cui sono stati identificati 1197 pazienti con valutazione angiografica tardiva dopo impianto di stent. In 15 di questi pazienti il riscontro di CAN è avvenuto alla valutazione angiografica ripetuta. Una volta stabilita la diagnosi di CAN, i pazienti sono stati seguiti prospetticamente.
Tutti i pazienti con diagnosi di CAN sono stati sottoposti a sorveglianza clinica continua, prospettica al fine di valutare gli outcome a lungo termine.
Gli eventi clinici (morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione del vaso target) sono stati valutati da personale che non era a conoscenza dei risultati dell'intervento e tramite i riscontri angiografici tardivi. Per la diagnosi di infarto miocardico era necessaria la presenza di due tra questi elementi: dolore toracico prolungato (>30 min); creatina chinasi >2 volte il livello superiore della norma (con alterato livello della frazione MB) e comparsa di nuove onde Q patologiche.
Per quanto riguarda la trombosi dello stent, è stata utilizzata la definizione dell'Academic Research Consortium. In ogni paziente è stata valutata l'insorgenza di reazioni di ipersensibilità (reazioni dermatologiche, anafilassi, artralgia e febbre). Infine, al momento della diagnosi di CAN e al follow-up sono stati eseguiti esami di laboratorio con emocromo completo e dosaggio di IgE.
L'esame angiografico è stato effettuato al basale, al momento dell'intervento e al follow-up. In base ai risultati dell'angiografia tardiva, CAN era definito come la dilatazione localizzata del lume del vaso (50% maggiore rispetto al vaso di riferimento adiacente) non presente subito dopo la procedura. Tramite IVUS sono stati misurati i diametri, le aree (ogni 0,3 mm di lunghezza di DES), le dimensioni del lume, dello stent e della lamina elastica esterna.

Su 1197 pazienti con valutazione angiografica tardiva dopo impianto di stent, in 15 è stata riscontrata la presenza di CAN (1,25%; 95% CI 0,58-1,93). Rispetto ai pazienti senza CAN, in quelli con aneurisma coronarico, la procedura iniziale era stata effettuata più spesso durante un infarto miocardico acuto e in vasi occlusi, con maggiore frequenza erano necessari lunghi e molteplici DES ed erano presenti dissezioni residue. Uno di questi pazienti era affetto da leucemia mieloide cronica, 1 da cancro al polmone ed un altro era stato operato per cancro alla vescica.
Durante l'intervento iniziale, in un paziente si è verificata sepsi addominale e in un altro, affetto da AIDS e che aveva rifiutato la terapia antiretrovirale, si è sviluppato un episodio prolungato di febbre di eziologia ignota. Entrambi i casi hanno risposto alla terapia antibiotica. Due pazienti asmatici hanno sofferto di crisi di broncospasmo risoltesi con il trattamento convenzionale.
Il tempo intercorso tra impianto di DES e diagnosi di CAN era di 313±194 giorni. In 2 pazienti si è verificato un infarto acuto del miocardio in conseguenza a trombosi di DES (633 e 727 giorni dopo impianto di DES, entrambi in terapia con aspirina soltanto). Nel primo paziente, per ottenere un successo angiografico, durante l'angioplastica primaria si è reso necessario l'uso della dilatazione aggressiva del CAN prossimale tramite palloncino. Tuttavia tale paziente aveva un cancro al polmone in stadio avanzato e, 48 ore dopo, è deceduto improvvisamente. Nel secondo caso, le evidenze angiografiche di trombosi dello stent sono state ottenute 24 ore dopo l'infarto e, durante un intervento elettivo, persistevano residui di CAN, nonostante l'uso della dilatazione aggressiva con palloncino e un ulteriore impianto di DES.

In altri 4 pazienti, al momento della diagnosi di CAN era presente un'angina instabile. In 3 casi, CAN era localizzato nella parte prossimale di DES, mentre nell'estremità distale era presente una restenosi dentro lo stent di grado severo, che è stata trattata con impianto di DES, mente nella parte prossimale è stata praticata un'angioplastica aggressiva con palloncino. Nel quarto paziente era presente CAN a livello dell'arteria coronarica discendente anteriore sinistra, ma senza una stenosi significativa.
Rispetto a quello utilizzato nell'impianto iniziale di DES, nei 6 pazienti con CAN sottoposti a reintervento, il diametro del palloncino adoperato era superiore (3,75±0,5 mm vs 3±0,5 mm; $p<0,05$).
I rimanenti 9 pazienti erano asintomatici; grazie ad una valutazione angiografica di routine è stata rilevata la presenza di CAN in questi pazienti, a cui è stata raccomandata una duplice terapia antiaggregante per un periodo prolungato. Dopo 445±345 giorni di follow-up, 8 erano rimasti asintomatici e senza eventi. Tuttavia, 1 paziente che ha rifiutato la terapia con clopidogrel è deceduto (243 giorni dopo la diagnosi) per shock cardiogeno secondario ad infarto miocardico anteriore correlato a CAN, probabilmente in conseguenza a trombosi dello stent.

Riscontri angiografici e dell'ecografia intravascolare
Dal punto di vista angiografico, in media il diametro massimo di CAN era pari a 5,1±1,2 mm. In 5 casi era localizzato nel terzo prossimale e negli altri 10 casi nel segmento intermedio di DES (inclusi 4 pazienti con sovrapposizione di DES).
I risultati di IVUS sono stati ottenuti in 13 pazienti. In tutti i casi, IVUS ha rilevato il distacco con una distanza prominente tra DES e parete vasale. Nei 6 pazienti sottoposti ad interventi ripetuti, dopo il trattamento, l'area massima di incompleta connessione risultava statisticamente ridotta (11,6±3 mm^2 vs 5,5±0,6 mm^2, $p<0,05$).
Rispetto ai pazienti senza trombosi, in 3 pazienti con trombosi dello stent, le dimensioni angiografiche di CAN risultavano simili, mentre all'ecografia intravascolare risultavano statisticamente maggiori. Inoltre, all'IVUS è stata riscontrata anche una maggiore sopravvivenza senza eventi in pazienti con CAN di dimensioni minori. Durante il periodo aggiuntivo di follow-up, in 2 pazienti è stata sospettata una trombosi spontanea all'angiografia e poi confermata con IVUS.

Nello studio è stato evidenziato che, dopo impianto dello stent, lo sviluppo di CAN è raro (1,25%) e l'angiografia coronarica può fornire un'accurata diagnosi dell'entità. Inoltre, IVUS fornisce informazioni anatomiche, inclusa l'estensione del distacco di DES, che sembra avere maggiori implicazioni prognostiche. Inoltre, CAN può essere rilevato in pazienti asintomatici con outcome clinici favorevoli a lungo termine in presenza di duplice terapia antiaggregante. Tuttavia, CAN può essere associato a restenosi e a trombosi dello stent.
Studi precedenti hanno descritto soltanto casi sporadici di riscontro angiografico di CAN dopo DES. Nel trial TAXUS VI (*Dawkins KD et al. Circulation 2005; 112: 3306–13*), che ha coinvolto pazienti con lesioni lunghe e complesse, nell'1,4% dei pazienti con stent medicato con paclitaxel è stata osservata l'insorgenza di aneurismi vs 0,5% nel gruppo trattato con stent metallici ($p=0,62$).
Anche se il meccanismo non è noto, sono state formulate diverse ipotesi (danno acuto esteso ai vasi durante la procedura iniziale, reazioni di ipersensibilità, infezioni, rimodellamento vasale e distacco di DES).
Lo sviluppo precoce di CAN può avvenire in conseguenza a problemi meccanici dovuti a procedure complicate, ampie dissezioni, perforazioni o rotture, anche se spesso si tratta di pseudoaneurismi.
Anche l'occlusione totale del vaso può predisporre a rottura della parete, così come la presenza concomitante di neoplasie o di AIDS può influire negativamente.
Per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità, ad esempio, la vasculite con accumulo di linfociti T ed intensa eosinofilia è stata riscontrata in un paziente deceduto per trombosi tardiva di DES (*Virmani R et al. Circulation 2004; 109: 701–5*).
In altri pazienti con trombosi dello stent è stata osservata una reazione generalizzata. La restenosi dello stent è stata associata anche ad allergie a metalli, come nickel, molibdeno e cromo.

È stato suggerito che infezioni locali possono essere dovute a diretta contaminazione del dispositivo con rischio di conseguente batteriemia e può essere implicata anche l'attività immunosoppressiva di DES. Nella maggior parte dei casi è risultato coinvolto lo *Staphylococcus aureus*.
Anche il rimodellamento vasale e il distacco di DES possono essere causa di aneurisma coronarico. I fattori predittivi di distacco acquisito tardivo comprendono l'impianto di DES nelle sindromi coronariche acute, nelle lesioni lunghe e nelle occlusioni croniche.
Attualmente, rimangono sconosciute la storia naturale e la terapia di scelta in pazienti in cui si sviluppa CAN, nè è chiaro se tale complicanza viene indotta maggiormente dagli stent medicati piuttosto che da quelli metallici.
Spesso CAN si riscontra soltanto all'angiografia in pazienti asintomatici. In questi casi, può essere utile sorvegliare attentamente i pazienti in trattamento prolungato con duplice terapia antiaggregante. Inoltre, i risultati di questo studio indicano che CAN può determinare problemi clinici gravi e potenzialmente pericolosi per la vita, come la trombosi di DES e il decesso, soprattutto a seguito dell'interruzione della duplice terapia antiaggregante.

Lo studio presenta alcuni limiti. Innanzitutto, nonostante abbia incluso il numero più elevato di pazienti, il campione valutato rimane ancora di piccole dimensioni. Pertanto, bisogna porre cautela nell'analisi dei potenziali fattori predittivi di questa rara complicanza, sopratutto per quanto riguarda gli eventi avversi clinici. È necessario quindi che i risultati siano confermati da studi con un numero maggiore di pazienti.
In secondo luogo, nonostante il tentativo di ottenere riscontri angiografici tardivi, alla fine tale informazione non è stata ottenuta per tutti i pazienti e ciò potrebbe alterare le stime d'incidenza. In terzo luogo, sarebbe stato utile seguire in modo sistematico un gruppo di controllo dopo impianto di stent metallici (per confrontare le incidenze e le implicazioni di CAN).

Lo studio ha evidenziato che lo sviluppo di CAN dopo impianto di DES è raro e di solito si riscontra in pazienti asintomatici, con decorso clinico benigno se si effettua una duplice terapia antiaggregante. Tuttavia, il riscontro angiografico di CAN può essere associato a restenosi e a trombosi di DES.
Inoltre l'ecografia intravascolare si è dimostrata utile nell'identificazione dei pazienti con un rischio maggiore di sviluppare complicanze.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: aneurisma coronarico, stent medicati, angiografia, ecografia intravascolare.

Riferimento bibliografico
Alfonso F et al. Coronary aneurysms after drug-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 2053-60.

La serie ADMIT (*Aerosol Drug Management Improvement Team*) - la questione della terapia inalatoria. Migliorare la tecnica e l'efficacia clinica

A cura delle Dott.sse Arianna Carolina Rosa e Lorenza Rattazzi

Questo articolo, secondo di una serie di revisioni condotte su diversi aspetti della terapia inalatoria (il primo è stato centrato sul controllo dell'asma; *Dekhuijzen et al. Prim Care Resp J 2007, 16: 341-8*) dal gruppo ADMIT, cui partecipano anche ricercatori italiani, si occupa di fornire una visione di insieme sui requisiti chiave per un uso corretto ed efficace degli attuali inalatori: quelli pressurizzati pre-dosati (*pressurised metered-dose inhaler* – pMDI) e quelli di polvere secca (*dry poweder inhaler* – DPI). In questo contesto, gli autori affrontano sia il tema della manipolazione dei dispositivi che le manovre inalatorie necessarie, ma anche le peculiarità degli inalatori più

comunemente usati e gli aspetti critici chiave per un efficiente rilascio del farmaco.

I pMDI sono, in molti paesi, i più prescritti per il basso costo nonostante presentino un problema di coordinazione tra attuazione e inspirazione che può risultare in una minore deposizione del farmaco nel polmone e quindi in un ridotto controllo della malattia. A questo problema, si aggiunge un problema dovuto alla velocità di uscita ed alla temperatura di evaporazione dei propellenti dell'aerosol: l'impatto del freon nella orofaringe può portare ad un arresto del riflesso dell'inspirazione (definito l'effetto del freon freddo) o la continuazione dell'inspirazione attraverso il naso anziché la bocca. Questo problema, legato principalmente al freon è meno marcato con l'uso di nuovi propellenti a base di idrofluoroalcani che hanno una più lenta velocità di uscita. Per ridurre i problemi di coordinazione e di impatto del propellente con l'orofaringe, possono essere utilizzati spaziatori o camere di tenuta. In questo caso le particelle di maggiori dimensioni impattano sulla parete del dispositivo riducendosi così di dimensioni, questo ottimizza la dimensione delle particelle e riduce gli effetti avversi legati alla deposizione nell'orofaringe ed all'assorbimento gastrointestinale.
Un'alternativa ai pMDI è costituita dagli inalatori predosati attivati dal respiro o autoinalatori. Questi sono costituiti da uno spray pressurizzato dotato di un meccanismo a molla che, una volta caricato, libera automaticamente con l'inspirazione. Rispetto ai pMDI, quindi, richiedono una tecnica di inalazione più semplice, ma presentano gli stessi problemi per quanto riguarda il propellente.
I DPI, introdotti in clinica per la prima volta nel 1970, sono attivati e guidati dal flusso inspiratorio come gli autoinalatori. Quindi richiedono meno coordinazione dei pMDI, ma è necessario disgregare il farmaco presente in forma di polvere secca con un flusso inspiratorio iniziale alto, ad es. con un'inalazione forzata.

Sono disponibili diversi dispositivi inalatori, e ciascuno richiede specifiche istruzioni per l'uso. Di conseguenza gli operatori sanitari dovrebbero essere preparati ed informati sulle modalità d'uso di ogni singolo dispositivo al fine di educare nel modo più corretto il paziente che dovrebbe ricevere precise e chiare istruzioni per la preparazione e la manipolazione necessarie a caricare ogni singolo dispositivo e la sua manutenzione.

Gli autori evidenziano come dal momento che le tecniche inalatorie richieste per i diversi tipi di dispositivo sono così varie, sarebbe ragionevole prescrivere per lo stesso paziente un unico tipo di dispositivo per l'assunzione di diversi farmaci. Tuttavia, ciò non è sempre possibile e vengono prescritte combinazioni di farmaco/dispositivo di rilascio diverse; sarebbe importante assicurarsi che il paziente sia in grado di usarle. I fattori importanti per la scelta di un inalatore includono la preferenza del paziente e la sua capacità di usare e generare un appropriato livello di flusso inspiratorio per il dispositivo prescelto. Un pMDI potrebbe rappresentare la prima scelta in pazienti con respirazione spontanea, buona coordinazione e scarso flusso inspiratorio (ad es., pazienti con grave ostruzione delle vie aeree); mentre in quelli con inadeguata coordinazione ma flusso inspiratorio sufficiente (>30L/min, quali bambini di età >4 anni o persone anziane) potrebbe essere preferibile un DPI, un pMDI con spaziatore o un autoinalatore. Infine, in pazienti che non sono in grado di coordinare attuazione ed inalazione e/o che generano un flusso inspiratorio insufficiente, la scelta più ovvia ricade sulla combinazione pMDI-spaziatore, anche se, in alternativa, può essere utilizzato un nebulizzatore, soprattutto per situazioni acute. Tuttavia, i nebulizzatori non sono raccomandati per un trattamento cronico perché più costosi, richiedono più tempo per l'uso e necessitano di una adeguata manutenzione.
Gli autori sottolineano come sia necessario, non solo istruire correttamente il paziente, ma anche verificare regolarmente l'uso appropriato del dispositivo per correggere possibili errori d'uso o variare il dispositivo se il paziente non sia ancora in grado di usare correttamente l'inalatore.

In conclusione, una scarsa tecnica inalatoria risulta in una minore deposizione del farmaco nel

polmone e quindi in una ridotta efficacia terapeutica.
La prescrizione di una terapia inalatoria, perché questa raggiunga un'efficacia clinica ottimale, dovrebbe tenere conto delle proprietà del sistema di rilascio, della preferenza del paziente e della conoscenza e capacità del medico.
In presenza di così tanti fattori che influenzano l'uso dell'inalatore da parte del paziente e la compliance alla terapia, gli autori evidenziano la necessità di verificare in modo continuativo la tecnica inalatoria del paziente.

Parole chiave: inalatori, dispositivi medici, revisione.

Riferimento bibliografico

Broeders MEAC et al. The ADMIT series-Issue in inhalation therapy. 2) improving technique and clinical effectiveness. Prim Care Respir J 2009; 18: 72-82.

CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott.ssa Chiara Zoppellaro (Università di Padova)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

DISCLAMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (**sif@unito.it**), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su **http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php** , sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.
Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.
È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.
Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311
sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.