



## Newsletter numero 31 del 01.03.2009

---

**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

- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e rischio di suicidio: una revisione sistematica di studi osservazionali
- Aumento della mortalità e della morbilità cardiovascolare associate all'impiego di FANS nell'insufficienza cardiaca cronica
- Terapia continuata con statine e mortalità da tutte le cause
- Cancro al seno dopo utilizzo di estroprogestinici in donne in menopausa
- Uso di multivitaminici e rischio di cancro e di patologie cardiovascolari nelle coorti dello studio WHI (*Women's Health Initiative*)
- Effetto e costo-efficacia del trattamento step-up versus step-down con antiacidi, antagonisti del recettore H2 ed inibitori di pompa protonica in pazienti con dispepsia di nuova insorgenza: i risultati dello studio DIAMOND (*Dutch study on Initial Management Of Newly diagnosed Dyspepsia*)
- Incidenza di suicidio in pazienti in trattamento con montelukast
- Chemioterapia, bevacizumab e cetuximab nel carcinoma coloretale metastatico: lo studio CAIRO (*CApecitabine, IRinotecan, Oxaliplatin*)-2

### Dispositivi medici in evidenza

- Citotossicità *in vitro* di un nuovo innesto iniettabile e biodegradabile sostitutivo dell'osso alveolare
- Confronto tra stent medicati con sirolimus vs paclitaxel in pazienti con diabete mellito: lo studio randomizzato di confronto angiografico DiabeDES (*Diabetes and Drug-Eluting Stent*)
- Conflitto di interesse nello sviluppo di nuovi dispositivi medici interventivi
- Valutazione di biocompatibilità e citotossicità mediante colture di cheratinociti e fibroblasti

## **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e rischio di suicidio: una revisione sistematica di studi osservazionali**

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

La sicurezza degli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), in termini di rischio di suicidio, rimane a tutt'oggi una questione aperta. La metanalisi della Food and Drug Administration (FDA) pubblicata nel 2006, sui dati di 372 RCT sugli antidepressivi versus placebo condotti su un totale di circa 100.000 pazienti, ha dimostrato che l'incidenza di comportamenti correlati al suicidio era fortemente associata all'età. Rispetto a placebo, è stato osservato un aumento del rischio per i pazienti di età  $\leq 25$  anni e una riduzione in soggetti  $\leq 65$  anni; il rischio era neutro per la fascia di età compresa tra i 25 e i 64 anni. Nel maggio 2007, questi risultati hanno indotto la FDA ad implementare il black-box warning presente sui foglietti illustrativi di tutti gli antidepressivi, relativo all'aumento del rischio di suicidio fra i 18 e i 24 anni di età. Tuttavia, un aspetto controverso dell'analisi della FDA consisteva nel fatto che gli studi esaminati non erano stati disegnati principalmente per misurare i comportamenti suicidari (end point composito che include ideazione suicidaria, atti preparatori, tentativi di suicidio e decessi per suicidio).

Questa revisione sistematica si colloca in quest'ambito ed aveva l'obiettivo di quantificare il rischio di suicidio portato a termine o tentato in soggetti depressi, di diverse età e in trattamento con SSRI. Sono stati inclusi studi osservazionali di coorte e caso-controllo che riportavano i dati sul rischio di suicidio compiuto o tentato in pazienti trattati con SSRI e in soggetti non esposti ad antidepressivi, stimato in termini di rischio relativo (RR). Sono stati inclusi solo gli studi che avevano utilizzato la definizione di suicidio completato o tentato secondo l'International Classification of Disease (ICD, 9<sup>a</sup> o 10<sup>a</sup> revisione); i soggetti, di entrambi i sessi, avevano una diagnosi di depressione maggiore. La ricerca è stata effettuata nelle banche dati MEDLINE ed EMBASE, nel periodo gennaio 1990-giugno 2008.

A fronte di 1492 citazioni, sono stati selezionati 33 studi potenzialmente rilevanti tra i quali sono stati considerati eleggibili per la metanalisi 8 (6 studi di coorte e 2 di caso-controllo: 5 riportavano i dati sui suicidi portati a termine e 3 i tentativi di suicidio).

I risultati hanno evidenziato che, tra gli adolescenti, l'esposizione agli SSRI ha aumentato in maniera statisticamente significativa il rischio di suicidio compiuto o tentato (OR 1.92, 95% CI 1.51-2.44).

Tra gli adulti è stata rilevata una riduzione significativa di tale rischio (OR 0.57, 0.47-0.70). Tra gli anziani ( $\geq 65$  anni) è stato osservato un significativo effetto protettivo (OR 0.46, 0.27-0.79).

Le analisi di metaregressione e di sensibilità hanno rilevato un effetto di promozione del rischio da parte degli SSRI negli adolescenti e di protezione negli adulti e negli anziani.

Fra gli studi considerati, 2 hanno analizzato il ruolo dei singoli SSRI rispetto al rischio di suicidio portato a termine o tentato. Per gli adulti, nessuno specifico principio attivo è stato associato significativamente all'evento mentre per gli adolescenti, l'esposizione alla paroxetina (OR 1.77, 1.05-2.99) e alla venlafaxina (OR 2.43, 1.47-4.02) è stata correlata in maniera statisticamente significativa all'aumento del rischio.

Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori concludono che la correlazione tra esposizione ad SSRI e rischio di suicidio viene influenzata dall'età, determinando una riduzione del rischio del 40% tra gli adulti e del 50 % tra gli anziani ma non tra gli adolescenti nei quali il rischio aumenta del doppio. Questi risultati sono coerenti con la metanalisi della FDA per quanto riguarda gli adolescenti (aumento del rischio) e gli anziani (effetto protettivo), ma non per gli adulti (25-64 anni), per i quali in questa metanalisi non è stato riscontrato un effetto neutro, quanto piuttosto un significativa riduzione del rischio di suicidio.

Questa differenza fra le due metanalisi è stata sottolineata dall'editoriale di accompagnamento allo studio, evidenziando la necessità di tenere in considerazione i possibili limiti degli studi osservazionali e la necessità di trial randomizzati sull'impiego degli SSRI negli adolescenti con diagnosi di depressione maggiore.

Viene quindi raccomandato un attento monitoraggio dei bambini e degli adolescenti depressi in terapia con SSRI, in particolare con paroxetina e venlafaxina, in base al dimostrato aumento del rischio di suicidio, rassicurando però i medici sulla sicurezza di questa classe di antidepressivi nelle altre fasce di età considerate.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** SSRI, rischio di suicidio, revisione sistematica di studi osservazionali.

#### **Riferimenti bibliografici**

Barbui C et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ* 2009; 180: 291-7.

Gibbons R, Mann J. Proper studies of selective serotonin reuptake inhibitors are needed for youth with depression. *CMAJ* 2009;180: 291-7.

### **Aumento della mortalità e della morbidità cardiovascolare associate all'impiego di FANS nell'insufficienza cardiaca cronica**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Dalla pubblicazione dello studio VIGOR nel 2000 (*Bombardier C et al. N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8), ha preso il via un dibattito, ancora in corso, sull'aumento del rischio cardiovascolare da FANS ed in particolare da inibitori selettivi della COX-2 (COXIB).

Le linee guida internazionali suggeriscono di non utilizzare i FANS nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca (IC) cronica, a causa dell'aumento del rischio di ritenzione idrica e del peggioramento dell'IC. Le recenti raccomandazioni dell'*American Heart Association* affermano di evitare la somministrazione dei COXIB nei pazienti ad alto rischio di problemi cardiaci o con malattia cardiovascolare documentata e di considerare antidolorifici alternativi in questa popolazione. Inoltre, gli utilizzatori di FANS sono spesso pazienti anziani affetti da patologie multiple con numerosi fattori di rischio cardiovascolare.

Alla luce dell'ampio utilizzo di questa classe di farmaci, alcuni dei quali disponibili anche in formulazioni da banco, in Danimarca è stato condotto uno studio osservazionale su una coorte di 107.092 pazienti sopravvissuti ad una prima ospedalizzazione per IC, con l'obiettivo di valutare la mortalità e il rischio di ospedalizzazione da FANS.

I partecipanti allo studio sono stati individuati dal registro "*Danish National Patient Registry*", che include i dati relativi a tutte le ospedalizzazioni avvenute in Danimarca a partire dal 1978. Sono stati reclutati pazienti di età  $\geq 30$  anni sopravvissuti alla prima ospedalizzazione per IC nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1995 ed il 31 dicembre 2004. La banca dati dei ricoveri ospedalieri è stata accoppiata al registro nazionale di prescrizione, dove sono stati recuperati i dati di utilizzo dei FANS per ciascun soggetto.

Sono stati analizzati separatamente rofecoxib e celecoxib, ibuprofene e diclofenac, ossia i farmaci utilizzati più frequentemente tra gli inibitori selettivi della COX-2 ed i FANS non selettivi, rispettivamente. Nell'analisi è stato incluso anche il naprossene per meglio delineare il profilo di rischio cardiovascolare dei FANS. I dati sulla mortalità fino alla fine del 2004 sono stati ottenuti dal Registro Centrale della Popolazione.

Le terapie concomitanti cardiovascolari consistevano in: ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, spironolattone e statine, rispettivamente entro 90 e 180 giorni dalla dimissione ospedaliera.

La severità dell'IC o dell'insufficienza renale ad essa correlata è stata classificata in 4 categorie sulla base della dose mediana giornaliera di diuretici dell'ansa utilizzata entro 90 giorni dalla dimissione ospedaliera (dose equivalente della furosemide: furosemide 40 mg=bumetanide 1 mg): gruppo 1 - da 0 a 39 mg; gruppo 2 - da 40 a 80 mg; gruppo 3 - da 81 a 160 mg; gruppo 4 - >160 mg.

Un totale di 36.354 pazienti (33,9%) ha ricevuto almeno 1 prescrizione di un FANS non selettivo o di un COXIB dopo la dimissione ospedaliera; la durata mediana del trattamento con i singoli antinfiammatori variava tra 42 e 97 giorni.

Durante lo studio, un totale di 60.974 pazienti (56,9%) è deceduto. È stato osservato un aumento della mortalità con la maggior parte degli antinfiammatori, con un rischio più elevato per rofecoxib, celecoxib e diclofenac. Il valore di Hazard Ratio (HR) relativo alla mortalità è risultato pari a 1,70 (95% CI 1,58-1,82) per il rofecoxib, 1,75 (1,63-1,88) per il celecoxib, 1,31 (1,25-1,37) per l'ibuprofene, 2,08 (1,95-2,21) per il diclofenac, 1,22 (1,07-1,39) per il naprossene e 1,28 (1,21-1,35) per gli altri FANS.

L'ospedalizzazione per infarto del miocardio si è verificata in 8.970 pazienti (8,4%). L'aumento del rischio di infarto miocardico è stato associato al trattamento con i FANS non selettivi ed i COXIB in maniera sovrapponibile con un valore di HR pari a 1,30 (1,07-1,59) per il rofecoxib, 1,38 (1,13-1,69) per il celecoxib, 1,33 (1,19-1,50) per l'ibuprofene, 1,36 (1,12-1,64) per il diclofenac, 1,52 (1,11-2,06) per il naprossene e 1,32 (1,13-1,54) per gli altri FANS.

Un totale di 39.984 pazienti (37,5%) è stato ospedalizzato per IC. Tutti i farmaci sono stati associati ad aumento del rischio di insufficienza cardiaca, sebbene l'incremento maggiore sia stato osservato per il rofecoxib (HR 1,40; 1,26-1,55). È stata dimostrata l'esistenza di una correlazione dose-dipendente tra la mortalità ed il rischio di ospedalizzazione per infarto del miocardio o IC ed i farmaci antinfiammatori.

Non sono state rilevate importanti interazioni tra i differenti gruppi di esposizione e sottogruppi di pazienti. In particolare, sono stati esaminati i soggetti che avevano ricevuto farmaci ad azione preventiva (ACE-inibitori, beta-bloccanti, spironolattone, statine) ma non sono state individuate variazioni del rischio cardiovascolare associato all'uso degli antinfiammatori. Inoltre, il rischio non variava nei pazienti con pregresso infarto miocardico acuto.

Il principale limite dello studio consiste nel suo disegno di tipo osservazionale. La ricerca dei casi di insufficienza cardiaca, attraverso la diagnosi alla dimissione ospedaliera, è stata ricavata dal registro nazionale danese ed, in accordo con altri studi, la metodica ha mostrato un'alta specificità a fronte di una bassa sensibilità. Le diagnosi codificate alla dimissione permettono, infatti, di individuare correttamente i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, ma non consentono di valutare né l'incidenza né la prevalenza della patologia nella popolazione.

Un altro limite rilevante consiste nella mancanza di informazioni dettagliate su importanti fattori prognostici, quali la frazione di eiezione ventricolare sinistra, la classificazione della New York Heart Association, fumo e livelli lipidici. Sebbene siano stati fatti aggiustamenti appropriati per la comorbidità, l'effetto di altri fattori di confondimento non misurati non può essere del tutto escluso.

Il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con antinfiammatori, sia COXIB che FANS non selettivi, è associato ad aumento della mortalità e della morbilità cardiovascolare in maniera dose-dipendente.

Bisognerebbe quindi evitare la somministrazione della maggior parte dei FANS a qualsiasi dosaggio e di ibuprofene e naprossene ad alte dosi ai pazienti affetti da questa patologia. È opportuno valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio dell'impiego di antinfiammatori, quando si ritiene necessario un trattamento analgesico.

Sono necessarie ulteriori evidenze per meglio definire il rischio cardiovascolare da FANS in sottogruppi di pazienti con differenti tipi di cardiopatia.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** antinfiammatori, rischio cardiovascolare, studio osservazionale.

#### **Riferimento bibliografico**

Gislason GH et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169: 141-9.

#### **Terapia continuata con statine e mortalità da tutte le cause**

A cura della Dott. Francesco Salvo

Mentre l'efficacia delle statine in prevenzione secondaria è stata già ben stabilita grazie a trial clinici a lungo termine, il loro valore terapeutico nella riduzione complessiva della mortalità in pazienti senza coronaropatie è a tutt'oggi poco chiaro. Questo studio si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia delle statine sia in prevenzione primaria (assenza di patologie cardiovascolari, es. coronaropatie) che in prevenzione secondaria (pazienti con precedenti eventi cardiovascolari).

Questo studio retrospettivo di coorte si basa sui dati provenienti dal Maccabi Healthcare Services (MHS), un'organizzazione per il controllo della salute israeliana cui appartiene un database, già utilizzato in altri studi (*Heymann AD et al. Diabetes Care* 2004;27: 2581-84; *Shalev V et al. J Clin Epidemiol* 2007; 60: 86-93.), che contiene dati di prescrizione, dimissioni ospedaliere e dati di laboratorio di circa 1.700.000 pazienti.

Per questo studio sono stati selezionati, nel periodo compreso tra l'1 gennaio 1998 e il 31 dicembre 2006, i nuovi utilizzatori di statine >18 anni che avessero ricevuto almeno 1 prescrizione di statine. Con tali criteri, gli autori sono stati in grado di formare una coorte di 229.918 pazienti, poi suddivisa in due coorti separate: una in prevenzione primaria e l'altra in prevenzione secondaria. In quest'ultima sono stati inseriti tutti i pazienti con una diagnosi precedente di ischemia cardiaca, scompenso cardiaco congestizio, malattie vascolari periferiche, malattie cerebrovascolari, fibrillazione atriale o i pazienti che erano già stati sottoposti ad un intervento di bypass coronarico o cui era stato applicato uno stent coronarico.

La prima prescrizione di statine è stata utilizzata come index date. La persistenza alla terapia è stata calcolata in PDC (*proportion of days covered*) che è un valore ricavato dal rapporto tra la quantità di statine dispensate e l'intervallo di tempo tra l'index date e la morte del paziente o fino al 31 Dicembre 2006.

I dati di mortalità sono stati ricavati dall'Israel Population Registry e lo stato socio-economico dal censimento nazionale del 1995. L'analisi sulle variabili demografiche è stata effettuata utilizzando età, sesso, stato civile, luogo di residenza e nazionalità registrate all'index date. Il dato è stato inoltre aggiustato anche per lo status di cittadino israeliano od immigrato: un paziente è stato definito israeliano se aveva vissuto stabilmente in Israele per venti anni prima dell'index date.

Il livello di disabilità dei pazienti è stato ricavato dai dati del National Assurance Institute, il che ha permesso di includere nel modello patologie croniche quali BPCO, obesità patologica, psicosi, morbo di Alzheimer ed asma. L'impiego del National Cancer Registry ha permesso di aggiustare il dato per la presenza o meno di patologie neoplastiche. Infine, numero di ricoveri, numero di visite territoriali, la prescrizione di antipertensivi o diuretici nell'anno precedente all'index date, sono state considerate come variabili nel modello statistico dell'analisi. I pazienti sono stati seguiti per un tempo massimo di 9,5 anni.

Le statine, sono state classificate in base ai dati di efficacia provenienti da trial clinici già pubblicati (*Valuck R et al. Clin The. 2003; 25: 2936-57; Meyer JW et al. Value Health 2005;8: 601-12; Jones P et al. Am J Cardio 1998; 81: 582-7; Dujovne CA et al. Mayo Clin Proc 2000;75:1124-32*) in:

- bassa efficacia (riduzione  $\leq 30\%$  dei livelli basali di colesterolo LDL): fluvastatina fino a 40 mg/die; pravastatina fino a 40 mg/die; cerivastatina 0,2 mg/die; simvastatina fino a 10 mg/die; lovastatina fino a 40 mg/die o 20 mg/2 volte/die;
- efficacia moderata (riduzione del 31%-40% dei livelli basali di colesterolo LDL): fluvastatina 80 mg/die; cerivastatina 0,3 o 0,4 mg/die; rosuvastatina fino a 10 mg/die; simvastatina 20 o 40 mg/die; atorvastatina 10 mg/die;
- elevata efficacia (riduzione  $\geq 41\%$  dei livelli basali di colesterolo LDL): simvastatina 80 mg/die; atorvastatina  $\geq 20$  mg/die; rosuvastatina  $\geq 10$  mg/die; pravastatina 80 mg/die; lovastatina 80 mg/die.

A seguito dell'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, sono state selezionate le due coorti di pazienti: 93.866 pazienti in prevenzione secondaria e 136.052 in prevenzione primaria, che costituivano insieme il 21.6% dell'intera popolazione dell'MHS. Durante il periodo dello studio 13.165 persone sono decedute e 3745 hanno lasciato l'MHS.

I pazienti in prevenzione secondaria erano più anziani (61,5 vs 54,8 anni), più frequentemente maschi (55,7% vs 44,3%), israeliani da più tempo ed appartenenti al quintile più alto nella stratificazione dello stato sociale (22,7% vs 13,1%). Inoltre, erano più frequentemente trattati con statine ad elevata efficacia, più ospedalizzati, più visitati nel territorio ed avevano in media un livello più basso di colesterolo rispetto ai pazienti in prevenzione primaria (154.8 vs 162.5). Ipertensione, diabete ed obesità patologica sono state riscontrate frequentemente. Inoltre, in entrambe le coorti la simvastatina era il farmaco più utilizzato.

Durante il periodo medio di 4.0 e 5.0 anni di follow-up, ci sono stati 4259 decessi (7.8 per 1000 anni-persona) nella coorte di pazienti in prevenzione primaria e 8906 (19,0 per 1000 anni-persona) tra quelli in prevenzione secondaria. Le caratteristiche basali dei pazienti associate con un aumentato rischio di mortalità erano diabete mellito, neoplasie e  $\geq 1$  comorbidità cronica (prevenzione primaria), uso di antiipertensivi o diuretici, ricoveri ospedalieri nell'anno precedente all'index date e livelli di colesterolo  $\geq 190$  mg/dl (prevenzione primaria). Di contro, una maggiore frequenza di visite nel territorio nell'anno precedente all'index date così come l'uso di statine altamente efficaci erano associate ad una riduzione significativa del rischio di mortalità.

Nell'analisi stratificata per PDC (10% per gruppo), la maggiore riduzione del rischio è risultata tra i pazienti di età compresa tra i 55 ed i 64 anni (HR 0.91; 95% CI 0.89-0.93) in prevenzione primaria, mentre tra i pazienti in prevenzione secondaria, si è rivelato un trend significativo ( $p < 0.01$ ) di riduzione di mortalità nei pazienti più giovani all'index date, raggiungendo un HR di 0.86 (0.80-0.93) per 10% PDC in pazienti  $< 45$  anni.

In entrambe le coorti, è stata riscontrata una forte riduzione del rischio in pazienti con un livello basale  $\leq 190$  mg/dl di colesterolo LDL e nei trattati con statine altamente efficaci. Dopo aver aggiustato i dati per sesso ed età, una PDC compresa tra 10% e 20% è stata associata ad un aumento della mortalità, rispetto ad una PDC  $< 10\%$ , sia in prevenzione primaria che secondaria. Di contro, valori maggiori di PDC hanno esitato in un'associazione significativamente negativa con il rischio di mortalità.

Trend simili sono stati riscontrati controllando il dato per tutte le caratteristiche patologiche e demografiche precedentemente descritte. Per valutare eventuali fattori di confondimento legati ai livelli di colesterolo basali, sono stati stimati i livelli basali di colesterolo a partire dalla statina e dalla sua dose assunta. Il dato aggiustato per i valori basali di colesterolo, ha indicato che una PDC

≥90% è risultata in una riduzione del rischio di mortalità del 45% in prevenzione primaria e del 51% in prevenzione secondaria, quando raffrontata con una PDC ≤10%.

La sospensione del farmaco però potrebbe essere stata causata anche da un peggioramento della salute del paziente che di per sé causa un aumento del rischio di mortalità, introducendo un possibile bias tra i risultati. Un'analisi di sensibilità è stata pertanto effettuata escludendo i pazienti con <1 anno di follow-up a partire dall'index date. Applicando questa selezione, il gruppo con PDC compresa tra il 10% ed il 20% non era più associato ad un aumento di mortalità, mentre una PDC ≥90% si associava ad un HR aggiustato di 0.42 (0.37-0.47) in prevenzione primaria e di 0.39 (0.36-0.42) in prevenzione secondaria. Risultati simili sono stati ottenuti escludendo i pazienti con meno di 5 anni di follow-up.

Questo studio dimostra un'elevata efficacia delle statine in pratica clinica nell'incrementare la sopravvivenza dei pazienti sia in prevenzione primaria che secondaria. Dimostra inoltre che l'aderenza alla terapia è un fattore fondamentale per ridurre ancor di più la mortalità dei pazienti con patologie cardiovascolari note o non ancora manifeste.

I dati di questo studio, così come quelli provenienti da altri studi osservazionali, rilevano differenze considerevoli rispetto agli esiti provenienti dai trial clinici. Infatti, nei primi la riduzione di mortalità si attesta attorno al 40-50% (*Hippisley-Cox J et al. Hearth 2006; 92: 752-8; Anker SD et al. Int J Cardiol 2006;112: 234-42*), nei secondi intorno al 12% (*Abramson J et al. Lancet 2007; 369: 168-9*).

Una possibile spiegazione di tale differenza è la non selezione dei pazienti, che può mettere meglio in evidenza tutte le altre proprietà farmacologiche delle statine (antinfiammatorie, antitrombotiche, antiapoptotiche, etc). Rispetto a studi precedenti in cui sono stati confrontati utilizzatori di statine verso non utilizzatori, questo studio dovrebbe avere una minore probabilità di essere condizionato da eventuali fattori confondenti (es. l'indicazione alla terapia) che potrebbero esitare in differenti caratteristiche basali delle popolazioni studiate. In questo studio, utilizzando un comparatore interno (pazienti con almeno una prescrizione di statine), il rischio di avere un *confounding by indication* è stato ridotto al minimo.

Il limite maggiore dello studio, come per tutti gli studi osservazionali, è la mancanza di randomizzazione. Inoltre la PDC non è una misura diretta di persistenza al trattamento e potrebbe essere inficiata da variabili difficilmente misurabili quali una migliore qualità di assistenza, ed una strategia terapeutica più aggressiva. Inoltre, è ben noto che l'aderenza alla terapia, sia al farmaco che al placebo, causa di per sé una forte riduzione del rischio di mortalità indicando che il "comportamento virtuoso" dei pazienti complianti è per se stesso associato all'outcome in studio (*Granger BB et al. Lancet 2005; 366: 2005-11*). Inoltre, lo studio è stato effettuato partendo da dati di dispensazione dei farmaci, il che non assicura che il paziente abbia effettivamente assunto il farmaco. Uno studio precedente ha comunque indicato una leggera differenza, peraltro non significativa, tra il numero medio di pillole dispensate (82.3) ed assunte (78.7) in 12 mesi (*Lee JK et al. Ther Clin Risk Manag 2007;3:685-90*).

**Parole chiave:** statine, prevenzione primaria/secondaria, studio di coorte.

#### **Riferimento bibliografico**

Shalev V et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality. Arch Int Med 2009; 169: 260-68.

## Cancro al seno dopo utilizzo di estroprogestinici in donne in menopausa

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Lo studio WHI (Women's Health Initiative) sull'associazione di estrogeni equini coniugati e medrossiprogesterone è stato interrotto prematuramente quando è stato dimostrato che i rischi della terapia ormonale sostitutiva superavano i benefici (*Rossouw JE et al. JAMA 2002; 288: 321-33*). L'incidenza di cancro al seno era più elevata nel gruppo randomizzato alla terapia ormonale e le neoplasie erano più estese e più avanzate (*Chlebowski RT et al. JAMA 2003;289:3243-53*).

In seguito della divulgazione dei primi risultati dello studio WHI nel 2002, l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva è notevolmente diminuito negli Stati Uniti. Circa un anno dopo, è stata osservata una sostanziale riduzione dell'incidenza di cancro al seno, tuttavia ciò non si è verificato in tutti i paesi. Le cause di questa riduzione rimangono tuttora controverse. Durante il periodo di follow up (media 2.4 anni) dello studio WHI è stato osservato un numero maggiore di tumori al seno fra le donne trattate con la terapia estroprogestinica rispetto al placebo; sembrava inoltre che la terapia ormonale rendesse difficile la rilevazione del cancro.

I criteri originari di eleggibilità dello studio WHI comprendevano donne di 50-79 anni di età, con una sopravvivenza prevista di almeno 3 anni, senza storia di cancro al seno invasivo o di isterectomia, con mammografia di base ed esame obiettivo non indicativi di reperti patologici.

La popolazione iniziale, costituita da 16.608 donne, è stata randomizzata ad una dose giornaliera di estrogeni equini coniugati 0.625 mg+ medrossiprogesterone 2.5 mg o a placebo. I dati di follow-up post-intervento erano disponibili per 15.387 donne, nessuna delle quali ha ricevuto una diagnosi di cancro al seno; queste donne sono state incluse nelle analisi successive.

In questo lavoro sono stati esaminati anche i dati raccolti per 41.449 donne arruolate in un'altra coorte del WHI, di tipo osservazionale, i cui criteri di eleggibilità erano simili a quelli del trial clinico: assenza di storia di isterectomia o di cancro al seno ed esiti normali della mammografia entro 2 anni dall'arruolamento.

Al basale, 25.328 donne non avevano assunto la terapia ormonale mentre 16.121 erano utilizzatrici della terapia estro-progestinica. Il primo arruolamento risaliva al 1994 ed i dati sono stati raccolti fino alla fine del 2005. A tutte le donne è stata inviata una lettera informativa sui risultati della fase interventistica del trial parecchie settimane dopo la pubblicazione iniziale degli esiti dello studio.

Nel trial clinico sono state effettuate mammografie ed esame obiettivo con cadenza annuale mentre nello studio osservazionale questa procedura diagnostica non faceva parte del protocollo.

Quando la fase interventistica del trial è stata interrotta, in seguito all'identificazione dell'eccessivo rischio per la terapia ormonale combinata; le donne sono state invitate ad sospendere la terapia, ormonale o placebo. Tale comunicazione ha segnato l'inizio della fase di post-interventistica iniziata 3 anni in anticipo rispetto alla data stabilita originariamente.

### Trial clinico

I fattori di rischio delle 15.387 donne che avevano partecipato alla fase interventistica, senza precedente diagnosi di cancro al seno invasivo e per le quali erano disponibili gli esiti al follow-up, erano bene bilanciati tra i due gruppi randomizzati.

Come precedentemente riportato, durante la fase interventistica il rischio di cancro al seno invasivo era più alto nel gruppo trattato con la terapia ormonale rispetto al placebo (rispettivamente 199 casi vs 150; HR 1.26; 95% CI 1.02-1.55). Durante i primi 2 anni del trial, i valori lineari e tempo-dipendenti di HR utilizzati per calcolare l'influenza della terapia ormonale sul rischio di cancro al seno erano al di sotto di 1.00 (ma non significativamente differenti da 1.00), successivamente sono aumentati durante la fase interventistica per poi diminuire in quella post-interventistica.

L'analisi "intention to treat" non ha rilevato differenze significative tra le due fasi ( $p=0.28$ ). In un'analisi di sensibilità aggiustata per l'aderenza al trattamento, è stata riscontrata una differenza

significativa tra la fase interventistica e postinterventistica: 1.62 (1.10-2.39) e 1.26 (0.73-2.20), rispettivamente.

Durante gli ultimi anni della fase interventistica, l'incidenza annuale di cancro al seno era maggiore nel gruppo in terapia ormonale rispetto al placebo. Dall'ultimo anno della fase interventistica fino al primo di quella post-interventistica, tuttavia, il numero di diagnosi di cancro al seno nel gruppo trattato è diminuito del 28% (da 48 casi [0.61%] a 34 [0.44%]).

Durante la fase post-intervento, i tumori diagnosticati nel gruppo in terapia ormonale erano significativamente più estesi rispetto a quelli del gruppo placebo (diametro medio  $[\pm SD]$ ,  $1.5 \pm 1.2$  cm vs  $1.1 \pm 0.8$  cm;  $p=0.03$ ) ma altre caratteristiche, compresa la stadiazione, erano simili. Anche le mammografie con anomalie erano più comuni nel gruppo trattato rispetto al placebo (7.5% vs 5.4%) e le biopsie erano molto più frequenti (2,3% vs 1,4%;  $p<0.001$ ).

#### Studio osservazionale

La durata media della terapia ormonale nel gruppo trattato dall'inizio dello studio è stata di  $6,9 \pm 5,4$  anni. L'incidenza di cancro al seno tra le donne trattate era relativamente stabile per il periodo compreso tra il 2000 e il 2002, notevolmente maggiore rispetto a quella tra le donne non in terapia. Parallelamente al decremento anno dopo anno dell'utilizzo di ormoni, iniziato nel 2002 e acceleratosi nel 2003, si è cominciato a rilevare una minore incidenza annuale di tumori al seno, con una riduzione del 43% nell'incidenza/anno dal 2002 al 2003 [122 casi (0.81%) vs 68 (0.46%)]. La frequenza annuale di mammografie era più bassa nel gruppo di donne che non assumevano la terapia rispetto a quelle trattate, con un trend costante nel tempo.

Il rischio di cancro al seno associato alla terapia estro-progestinica è nettamente diminuito subito dopo l'interruzione del trattamento e non è stato correlato a variazioni dell'impiego della mammografia.

Questi esiti supportano l'ipotesi che la recente riduzione dell'incidenza di cancro al seno negli Stati Uniti in alcune fasce di età sia prevalentemente connessa alla diminuzione dell'uso combinato di estrogeni e progestinici.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute. Gli autori dichiarano di avere ricevuto, in passato, finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** terapia ormonale sostitutiva, cancro al seno, studio WHI.

#### **Riferimento bibliografico**

Chlebowski T et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360; 573-85.

#### **Uso di multivitaminici e rischio di cancro e di patologie cardiovascolari nelle coorti dello studio WHI (*Women's Health Initiative*)**

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'uso di integratori multivitaminici è comune negli Stati Uniti. Nonostante la disponibilità di una dieta varia e relativamente economica, il 50% degli americani fa abitualmente uso di supplementi dietetici spendendo annualmente più di 20 miliardi di dollari per questi prodotti. Le motivazioni per l'uso di tali supplementi variano, ma in genere si pensa che questi preparati possano prevenire patologie croniche, quali cancro e malattie cardiovascolari (*Neuhouser ML. J Nutr* 2003; 133: 1992-96). Evidenze limitate provenienti da studi caso-controllo e di coorte suggeriscono che l'uso di multivitaminici è associato ad una riduzione del rischio di cancro al colon e alla vescica e ad un aumento del rischio di linfoma non-Hodgkin. Altri studi osservazionali non hanno riportato alcuna associazione tra uso di multivitaminici e cancro colon/rettale, gastrico o polmonare.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di esaminare l'associazione tra uso di multivitaminici nelle coorti del trial clinico e dello studio osservazionale dello studio WHI e il rischio di tumori solidi sito-specifici (cancro al seno invasivo, renale, endometriale, ovarico, vescicale e gastrico), malattie cardiovascolari e mortalità totale.

Lo studio WHI, il cui obiettivo era valutare stato di salute, fattori di rischio per cancro, patologie cardiache e problemi ossei in donne in post menopausa, era costituito da un trial clinico controllato e randomizzato e da uno studio osservazionale. Il periodo di arruolamento delle pazienti ha avuto la durata di 5 anni (1993-1998), la raccolta dei dati relativi alle patologie e agli end point è stata effettuata fino al 2005.

Il trial clinico, nel quale sono state arruolate 68.132 pazienti, era costituito da 3 parti: gli studi sulla terapia ormonale sostitutiva (n=27.347), il trial sulle variazioni della dieta (n=48.835) e quello sul calcio e la vitamina D (n=36.282). Le donne che risultavano non eleggibili o non disponibili ad aderire al trial clinico venivano invitate a partecipare allo studio osservazionale analogamente a quelle reclutate specificamente (n=93.676).

I criteri di eleggibilità includevano un'età di 50-79 anni, lo stato post-menopausale, la residenza in prossimità di uno dei 40 centri del WHI da almeno 3 anni. I criteri di esclusione comprendevano una sopravvivenza  $\leq 3$  anni, condizioni che limitavano l'aderenza alla terapia (dipendenza da alcool e droghe e demenza), partecipazione ad altri studi.

Per raccogliere le informazioni relative a multivitaminici, altre miscele e singoli supplementi, veniva utilizzato un modulo standardizzato di 4 pagine. Per i multivitaminici sono state predisposte sezioni separate all'interno del modulo allo scopo di distinguere 3 categorie: multivitaminici, multivitaminici con minerali o supplementi anti-stress. I pazienti avevano specificato la frequenza (pillole per settimana) e la durata (mesi e anni) d'uso di ciascun supplemento.

Gli outcome clinici valutati erano: patologie cardiovascolari (malattia coronarica, stroke, insufficienza cardiaca congestizia, angina, malattia vascolare periferica, malattia arteriosa carotidea e rivascolarizzazione coronarica); cancro (seno, colon-retto, endometrio, ovaie e altri tipi di cancro), fratture causate da osteoporosi (anca e altre sedi) e altre condizioni (diabete, trombosi venosa profonda, embolia polmonare e mortalità totale).

Inizialmente gli outcome venivano accertati mediante l'auto-segnalazione con un questionario semestrale (nel trial clinico) o annuale (nello studio osservazionale), documentata dai record dei medici; successivamente ogni segnalazione sui potenziali outcome veniva inviata al medico per essere valutata e classificata.

Delle 161.806 donne dello studio WHI che avevano completato il modulo di raccolta dati relativo ai supplementi dietetici, il 41.5% aveva segnalato l'uso di multivitaminici. La categoria più comune era quella dei multivitaminici con minerali (35%), seguita dai multivitaminici da soli (3.5%) e dai multivitaminici antistress (2.3%).

Dopo una media di 8 anni di follow-up nella coorte di pazienti del trial clinico e di 7.9 anni in quella dello studio osservazionale, sono stati segnalati 9619 casi di cancro al seno, colon/rettale, endometriale, renale, vescicale, gastrico, polmonare o ovarico; 8751 eventi cardiovascolari e 9865 decessi.

Dallo studio non emergeva alcuna associazione tra l'uso di multivitaminici ed un incremento o una riduzione del rischio di cancro (HR 0.98, 95% CI 0.91-1.05 cancro al seno; HR 0.99, 0.88-1.11 cancro al colon/retto; HR 1.05, 0.90-1.21 cancro all'endometrio; HR 1.0, 0.88-1.13 cancro al polmone; HR 1.07, 0.88-1.29 cancro alle ovaie), del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari (HR 0.96, 0.89-1.03 infarto del miocardio; HR 0.99, 0.91-1.07 stroke, HR 1.05, 0.85-1.29 tromboembolismo venoso) e aumento della mortalità (HR 1.02, 0.97-1.07).

L'associazione tra uso di multivitaminici e rischio di cancro e di patologie cardiovascolari risultava influenzata in modo debole dalle caratteristiche demografiche, dallo stato di salute e dallo stile di vita delle pazienti.

Questo studio presenta alcuni punti di forza: si tratta di uno degli studi più ampi condotti sulle donne in post-menopausa; sono stati raccolti dati dettagliati relativi all'esposizione ai multivitaminici utilizzando protocolli standardizzati; è stata valutata l'attendibilità di queste misure; sono stati raccolti tutti i dati dettagliati relativi a dose, frequenza e durata del trattamento; gli esiti sono stati valutati dai medici minimizzando errori di classificazione che si sarebbero potuti originare dalla sola auto-segnalazione.

Tuttavia, vanno segnalati anche alcuni limiti quali: valutazione difficoltosa dell'uso di supplementi dietetici dovuta ad un frequente cambio di formulazione da parte delle ditte produttrici, sottovalutazione dei tipi di cancro più rari a causa del numero ridotto di casi, periodo di follow-up troppo breve per valutare l'insorgenza a lungo termine di cancro, mancata generalizzabilità dei dati all'intera popolazione, dal momento che sono state incluse solo donne in post-menopausa.

Il trial clinico e lo studio osservazionale che costituiscono lo studio WHI hanno fornito evidenze convincenti sulla scarsa influenza esercitata dai multivitaminici sul rischio di cancro e sulle patologie cardiovascolari nella donne in post-menopausa.

Un'alimentazione adeguata dovrebbe rimanere un obiettivo principale nella prevenzione delle patologie croniche, tuttavia, in mancanza di risultati conclusivi provenienti da trial randomizzati e controllati i supplementi vitaminici non possono giocare un ruolo importante nella prevenzione di tali patologie.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** supplementi multivitaminici, cancro/patologie cardiovascolari, studio WHI.

#### **Riferimento bibliografico**

Neuhouser ML et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. Arch Intern Med 2009; 169: 294-304.

#### **Effetto e costo-efficacia del trattamento step-up versus step-down con antiacidi, antagonisti del recettore H2 ed inibitori di pompa protonica in pazienti con dispepsia di nuova insorgenza: i risultati dello studio DIAMOND (*Dutch study on Initial Management Of Newly diagnosed Dyspepsia*)**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

La gestione della dispepsia nell'ambito delle cure primarie, comporta un sovraccarico di lavoro da parte del medico ed un costo molto elevato. Nonostante la disponibilità di linee guida e pareri autorevoli, la strategia empirica maggiormente costo-efficace per il trattamento iniziale di questa condizione clinica non è stata ancora stabilita.

Nel tentativo di ampliare le conoscenze su quale possa essere il miglior trattamento iniziale nella gestione della dispepsia in medicina generale, in Olanda è stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco per mettere a confronto le strategie di trattamento step-up e step-down.

Dall'ottobre 2003 al gennaio 2006, un campione rappresentativo di 312 medici di medicina generale ha autorizzato l'inserimento dei propri pazienti nello studio DIAMOND.

Sono stati considerati eleggibili i pazienti ( $\geq 18$  anni) che si sono rivolti al proprio medico per una dispepsia di nuova insorgenza. La dispepsia è stata definita come dolore o discomfort localizzato all'addome superiore (epigastralgia), che il medico abbia ritenuto originato dal tratto gastroenterico superiore, eventualmente accompagnato da sintomi come rigurgito, pirosi, nausea ed eruttazione. Per essere sicuri che si trattasse di sintomi di nuova insorgenza, sono stati esclusi i pazienti sottoposti a gastroscopia nell'ultimo anno o cui erano stati prescritti farmaci acido-soppressori nei

precedenti 3 mesi. Altri criteri di esclusione erano sintomi di allarme (disfagia, calo ponderale non intenzionale, anemia, ematemesi), gravidanza o scarsa conoscenza della lingua olandese. I pazienti erano stati addestrati a compilare un apposito questionario.

Il trattamento era suddiviso in 3 step: si poteva passare allo step successivo solo se i sintomi non si erano risolti o erano ricomparsi nelle 4 settimane successive, in base sia al parere del paziente che del medico. I pazienti potevano passare prima allo step successivo in caso di peggioramento della sintomatologia o insorgenza di effetti avversi.

Durante il periodo di follow-up (6 mesi), i questionari sono stati inviati a 2 settimane, alla fine di ogni step o ad intervalli di 4 settimane (se non era necessario un ulteriore trattamento) ed a 6 mesi.

Se i sintomi si ripresentavano nelle prime 4 settimane dopo la conclusione di uno step, veniva mandato un altro questionario per stabilire le condizioni del paziente prima di iniziare un nuovo step.

Ogni step prevedeva un trattamento di 4 settimane con un farmaco acido-soppressore ad attività crescente: 1) antiacido 4 volte/die (ossido di alluminio 200 mg/idrossido di magnesio 400 mg); 2) antagonista del recettore H<sub>2</sub> 2 volte/die (ranitidina 150 mg); 3) inibitore di pompa protonica 1 volta/die (pantoprazolo 40 mg) per la strategia di trattamento step-up ed in ordine inverso per la strategia step-down.

Prima di iniziare il trattamento, sono stati stabiliti tipo e gravità dei sintomi gastrointestinali (es. rigurgito, pirosi, dolore epigastrico, nausea ed eruttazione) secondo un'apposita scala di validazione, mentre la qualità di vita è stata valutata con la EuroQol-5D. È stata anche valutata, mediante test sierologico, la presenza di H pylori.

Durante il periodo di follow-up, i pazienti dovevano riportare: adeguato sollievo dei sintomi, tipo e gravità dei sintomi gastrointestinali, qualità della vita, stili di vita, assenza dal lavoro, spese extra ed uso di farmaci.

End point primari erano l'efficacia clinica (adeguato sollievo dai sintomi) e la costo-efficacia del trattamento iniziale a 6 mesi. End point secondari erano le variazioni della gravità dei sintomi e della qualità di vita rispetto al basale. Il successo del trattamento veniva definito in base ad un adeguato controllo dei sintomi a 6 mesi (indicato con una risposta di tipo si/no).

Sono stati reclutati 664 pazienti da parte di 150 medici di medicina generale (48% dei partecipanti). Durante il periodo di studio, 139 (41%), 84 (25%) e 118 (35%) dei 341 pazienti del gruppo step-up e 153 (47%), 57 (18%) e 113 (35%) dei 323 del gruppo step-down hanno ricevuto, rispettivamente, uno, due o tre step di trattamento, mentre 7 pazienti del gruppo step-up e 4 del gruppo step-down non hanno assunto alcun farmaco.

Uno o più eventi avversi (tutti di gravità minore) sono stati segnalati da 94 (28%) pazienti del gruppo step-up e da 93 (29%) del gruppo step-down e precisamente: sintomi dispeptici (n=125; 59 step-up vs 66 step-down), diarrea (n=39; 24 vs 15), stipsi (n=27; 15 vs 12), flatulenza (n=20; 12 vs 8), disgeusia (n=24; 4 vs 20), cefalea (n=15; 5 vs 10) e rash/prurito (n=13; 6 vs 7).

Il trattamento è risultato efficace a 6 mesi in 238 (72%) dei 332 pazienti del gruppo step-up e in 219 (70%) dei 313 pazienti del gruppo step-down (OR 0,92; IC 95% 0,7-1,3). Solo dopo uno step di trattamento, un adeguato sollievo della sintomatologia è stato conseguito e mantenuto fino a 6 mesi da 80 (24%) pazienti del gruppo step-up e da 78 (25%) del gruppo step-down, in 44 (13%) e 26 (8%) pazienti dopo due step e in 24 (7%) e 20 (6%) dopo tre, rispettivamente.

Nella fase iniziale dello studio, gli effetti del trattamento sono stati riportati più dai pazienti del gruppo step-down che da quello step-up a 2 settimane (step-up 42%, 95%CI 36-47%; step-down 55%, 50-61%) ed un mese (step-up 55%, 50-61%; step-down 66%, 61-71%).

Tra i 2 gruppi non differivano il numero di pazienti con ricadute (p=0,15) né il periodo di ricaduta (p=0,16). Alla fine del trial, 111 (17%) dei 645 pazienti erano in trattamento con inibitori di pompa protonica (step-up n=58, step-down n=53; p=0,84). Caratteristiche e gravità dei sintomi al basale erano simili tra i 2 gruppi. Un'analisi post-hoc ha suggerito che i pazienti con reflusso predominante

ed i soggetti con dispepsia predominante, hanno risposto maggiormente alla strategia step-down rispetto a quella step-up (OR 1,33; 0,6-3,0), sebbene il dato non sia significativo. Nel tempo, la gravità dei sintomi rispetto al basale è migliorata con un punteggio medio di 10,3 (9-11) in entrambi i gruppi (p=0,99). La qualità della vita è migliorata di 20 (16-24) e 19 (15-23) punti (VAS scale) rispettivamente nei gruppi step-up e step-down (p=0,70).

Il costo medio complessivo era più basso nei pazienti del gruppo step-up rispetto al gruppo step-down (€ 426 vs € 460; p=0,02). Il costo più alto e la non significativamente più bassa percentuale di successo nella strategia step-down, hanno determinato un più alto profilo costo/efficacia della strategia step-up.

La spesa sanitaria media (soprattutto legata al costo dei farmaci) è stata inferiore nei pazienti del gruppo step-up rispetto a quelli del gruppo step-down (€ 228 vs € 245; p=0,0008).

Sebbene il trattamento sia stato sovrapponibile in termini di efficacia in entrambi i gruppi in esame, la strategia step-up è risultata più costo-efficace a 6 mesi per il trattamento iniziale dei pazienti con sintomi dispeptici di nuova insorgenza, nel contesto delle cure primarie.

Tuttavia, come viene sottolineato nel commento allo studio, una differenza di spesa dell'8% è legata alle diversità di prezzo dei farmaci, probabilmente, non è clinicamente rilevante ed i risultati di questo studio non cambieranno l'attuale gestione della dispepsia.

Altri studi hanno già messo a confronto strategie terapeutiche step by step, ma i risultati del DIAMOND non concordano del tutto con essi. La spiegazione di queste discordanze potrebbe risiedere nelle differenze della popolazione di pazienti, in quanto gli studi precedenti si basavano su pazienti con pirosi o sintomi dispeptici provenienti da ambienti ospedalieri o sottoposti ad endoscopia, mentre lo studio DIAMOND ha reclutato pazienti della medicina generale che non avevano effettuato endoscopie.

Secondo gli autori, i punti di forza di questo trial sono: un campione ampio, il disegno in doppio cieco, il confronto diretto tra la strategia step-up e la step-down e la valutazione farmacoeconomica, mentre le limitazioni risiedono nella non sempre perfetta applicabilità del protocollo alla pratica clinica e nella selezione dei pazienti che potrebbe ridurre la generalizzazione dei risultati alla popolazione generale. Inoltre, la valutazione di costo-efficacia è limitata a 6 mesi.

**Finanziamento:** lo studio è stato finanziato dal Netherlands Organisation for Health Research and Development.

**Parole chiave:** dispepsia, antiacidi/antagonisti anti-H2/inibitori di pompa protonica, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Van Marrewijk CJ et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 215-25.

Van Zanten SV. Dyspepsia and refl ux in primary care: rough DIAMOND of a trial. Lancet 2009; 373: 187-8.

#### Incidenza di suicidio in pazienti in trattamento con montelukast

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

Nel Marzo 2008, la Food and Drug Administration (FDA) ha comunicato di aver dato avvio ad una revisione dei dati di sicurezza disponibili sulla possibile associazione tra l'uso di montelukast e lo sviluppo di disturbi comportamentali e dell'umore, pensieri e comportamenti suicidi e suicidio. Infatti, in seguito ad osservazioni raccolte nel periodo post-marketing, la ditta produttrice aveva aggiornato la scheda tecnica di montelukast con l'inserimento, tra gli eventi avversi, di tremore (marzo 2007), depressione (aprile 2007), pensieri e comportamenti suicidi (ottobre 2007) ed ansia

(febbraio 2008). La FDA aveva quindi richiesto la trasmissione dei dati di sicurezza sui disturbi psichiatrici, con particolare enfasi per quelli relativi al suicidio, ottenuti da tutti gli studi clinici su montelukast confrontato con placebo. La richiesta era stata estesa anche alle aziende produttrici di altri farmaci antiasmatici che agiscono attraverso la via dei leucotrieni, zafirlukast e zileuton\*.

Il 13 gennaio 2009 la FDA ha pubblicato un aggiornamento dei dati ricevuti:

**Montelukast:** in 41 studi clinici controllati con placebo, 9929 pazienti di età  $\geq 6$  anni sono stati trattati con montelukast e 7780 con placebo. Un paziente adulto (0.01%) ha manifestato ideazione suicida mentre non sono stati osservati casi di suicidio. Nessun paziente nel gruppo placebo ha sviluppato ideazione suicida o suicidio.

**Zafirlukast:** in 45 studi clinici controllati con placebo, 7540 pazienti di età  $\geq 5$  anni sono stati trattati con zafirlukast e 4659 con placebo. Non sono stati osservati casi di ideazione suicida o di suicidio nel gruppo trattato con zafirlukast. Due pazienti nel gruppo placebo (0.04%) hanno sviluppato comportamenti suicidi (un caso di tentativo di suicidio e uno di ideazione suicida).

**Zileuton\*:** in 11 studi clinici controllati con placebo, 1745 pazienti di età  $\geq 12$  anni sono stati trattati con zileuton e 1063 con placebo. In nessuno dei due gruppi sono stati osservati casi di ideazione suicida o di suicidio.

Poiché questi studi non erano stati disegnati specificamente per rilevare disturbi neuropsichiatrici, la FDA ritiene che alcuni eventi potrebbero non essere stati registrati. Per questo motivo sono stati avviati ulteriori approfondimenti e la decisione definitiva relativa alla possibile associazione tra eventi psichiatrici e trattamento con farmaci antiasmatici attivi sulla via dei leucotrieni è stata rimandata.

Uno studio di coorte basato sulla popolazione, ha valutato il rischio di suicidio in pazienti trattati con montelukast utilizzando il "General Practice Research Database" (GPRD) del Regno Unito. Attraverso questa banca dati è stata identificata una coorte di pazienti esposti a  $\geq 1$  prescrizione di montelukast nel periodo febbraio 1998-marzo 2007. Il tempo-persona di esposizione a montelukast è stato ottenuto per ciascun paziente come durata cumulativa di tutte le prescrizioni. Sono stati identificati tutti i casi registrati nel database che riportavano la diagnosi di suicidio. Il rischio di suicidio è stato calcolato dividendo il numero dei casi di suicidio per il tempo-persona a rischio.

Lo studio ha incluso 23.500 pazienti tra il 1998 e 2007 che avevano ricevuto 252.593 prescrizioni di montelukast per un totale di 21.050 anni-persona a rischio di suicidio. È stata registrata una sola prescrizione di montelukast nel 32% dei casi, mentre nel 17% dei pazienti le prescrizioni erano state  $\geq 20$ . Più del 95% dei pazienti assumeva montelukast e altri farmaci antiasmatici in concomitanza.

Fra i 23.500 pazienti che assumevano montelukast, è stato registrato un unico caso di suicidio in una donna di 61 anni, affetta da 29 anni da asma e da 10 da depressione. La paziente era stata trattata per 28 giorni con montelukast due anni prima della sua morte. Valutando la relazione temporale e la storia medica della paziente, la somministrazione di montelukast non è stata considerata una possibile causa del suicidio. Pertanto, non sono stati identificati casi esposti al rischio di suicidio tra coloro che assumevano montelukast nei quali il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per una frequenza di 0 su 21050 anni-persona era di 3.87 casi per 100.000 anni-persona. La frequenza di suicidio nei pazienti inseriti nel GPRD con diagnosi di asma che assumevano  $\geq 1$  farmaci antiasmatici nel periodo 1998-2007 è stata stimata di 1.02 casi per 100.000 anni-persona (95% CI 0.6 -1.5 per 100.000 anni-persona).

I risultati dello studio sulla banca dati GPRD, quando confrontati con altri dati di frequenza di suicidio pubblicati, suggeriscono che il trattamento con montelukast non aumenta

significativamente il rischio di suicidio.

La prima fase di rivalutazione dei dati di sicurezza dei farmaci attivi sulla via dei leucotrieni, promossa dalla FDA, sembra indicare che il rischio di suicidio nei pazienti trattati con questi farmaci sia minimo.

Considerazioni di tipo metodologico suggeriscono cautela nell'interpretazione dei dati provenienti dagli studi clinici controllati con placebo. Per questo motivo sono attese le conclusioni definitive della revisione ancora in corso da parte della FDA sugli eventi avversi di tipo neuropsichiatrico provenienti dagli studi clinici relativi a tutti i farmaci antiasmatici che agiscono mediante la via dei leucotrieni.

*\*Non in commercio in Italia*

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** montelukast, suicidio, studio di coorte basato sulla popolazione.

#### **Riferimenti bibliografici**

FDA-January 13, 2009. Follow-up to the March 27, 2008 communication about the ongoing safety review of montelukast ([www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/montelukast\\_200901.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/montelukast_200901.htm)).

Jick H et al. Rate of suicide in patients taking montelukast. *Pharmacotherapy* 2009; 29:165-66.

### **Chemioterapia, bevacizumab e cetuximab nel carcinoma coloretale metastatico: lo studio CAIRO (CApecitabine, IRinotecan, Oxaliplatin)-2**

A cura della Dott.ssa Lorenza Rattazzi

Il bevacizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), in combinazione con la chemioterapia a base di fluoropirimidine (ad es. fluorouracile e capecitabina) è ad oggi lo standard per il trattamento di prima linea del carcinoma coloretale metastatico. Data l'efficacia del cetuximab, immunoglobulina chimerica IgG1 anti-*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), in monoterapia e in combinazione con l'irinotecan (farmaco citotossico inibitore della topoisomerasi I, usato nel carcinoma coloretale metastatico) in pazienti irinotecan-resistenti, lo studio randomizzato di fase III, in aperto, CAIRO-2\* del *Dutch Colorectal Cancer Group* (DCCG) ha valutato gli effetti dell'associazione di questo anticorpo monoclonale con capecitabina, oxaliplatino e bevacizumab nel trattamento di prima linea del carcinoma coloretale metastatico.

Nello studio, condotto in 79 ospedali olandesi tra giugno 2005 e dicembre 2006, 736 pazienti (età media 62 anni) con carcinoma coloretale metastatico non precedentemente trattato sono stati randomizzati a ricevere il regime CB (n=368), capecitabina per os (1000 mg/m<sup>2</sup> 2 volte/die nei giorni 1-14) + oxaliplatino ev (130 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) + bevacizumab ev (7,5 mg/kg il giorno 1) o il regime CBC (n=368), in cui a CB è stato aggiunto cetuximab ev (400 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1 del primo ciclo di terapia e 250 mg/m<sup>2</sup> alla settimana nei cicli successivi). Ogni ciclo è stato somministrato ogni 3 settimane.

I principali criteri di inclusione sono stati: età >18 anni, diagnosi istologica di carcinoma coloretale, con malattia metastatica non operabile, tumore misurabile, nessuna precedente chemioterapia sistemica per tumore metastatico, grado 0 o 1 della scala di valutazione dello stato di validità generale di un paziente (WHO), nessuna chemioterapia adiuvante nei 6 mesi prima della randomizzazione e funzioni midollari, epatiche e renali adeguate. I principali criteri di esclusione sono stati: neuropatia sensoriale di grado >1, precedente intolleranza alla chemioterapia adiuvante,

metastasi sintomatiche a carico del SNC, diatesi emorragiche, disturbi coagulativi, patologie cardiovascolari clinicamente significative o altri tumori negli ultimi 5 anni ad eccezione di carcinoma basocellulare o squamoso della cute adeguatamente trattato o carcinoma in situ della cervice.

L'end point primario era la sopravvivenza libera da progressione mentre quelli secondari erano la sopravvivenza totale, la sicurezza, la percentuale di risposta, la qualità della vita e la valutazione della mutazione del gene *KRAS* come fattore predittivo di outcome.

La verifica della risposta tumorale è stata condotta ogni 3 cicli di trattamento (9 settimane), attraverso scansione tomografica computerizzata secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Le caratteristiche dei pazienti appartenenti a questi 2 gruppi erano simili, ad eccezione del sesso (gruppo CB: 55,7% maschi; gruppo CBC: 63,3% maschi). La durata mediana del follow-up è stata di 23 mesi.

L'end point primario è stato raggiunto in 293 pazienti del gruppo CB e in 316 di quello CBC. L'aggiunta di cetuximab ha significativamente ridotto il tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione (10,7 mesi nel gruppo CB vs 9,4 nel CBC;  $p=0,01$ ).

La qualità della vita, valutata in 532 pazienti (276 nel gruppo CB e 256 nel CBC) è risultata più bassa nel gruppo CBC: sia la qualità della vita totale che lo stato di salute globale sono aumentati in modo significativo maggiormente nel gruppo CB rispetto al CBC ( $p=0,007$  e  $p=0,03$ , rispettivamente). La sopravvivenza totale e la percentuale di risposta non sono state significativamente diverse nei 2 gruppi. I decessi sono stati 407: 193 nel gruppo CB e 214 in quello CBC.

L'incidenza di reazioni avverse di grado 3-4 (secondo i *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) è stata significativamente più alta nel gruppo CBC rispetto a quello CB (81,7% vs 73,2%,  $p=0,006$ ), differenza attribuita alla tossicità cutanea del cetuximab (definita come qualsiasi reazione cutanea ad eccezione della sindrome mano-piede). Infatti, escludendo la tossicità cutanea, l'incidenza di tossicità di grado 3-4 è risultata simile nei 2 gruppi. Tale tossicità ha rappresentato la ragione di interruzione della somministrazione di tutti i farmaci in studio in 12 pazienti appartenenti al gruppo CBC. Le altre ragioni di interruzione del trattamento (313 pazienti nel gruppo CB vs 334 in quello CBC) sono state: progressione della malattia (54,0% vs 48,5%;  $p=0,16$ ), eventi avversi (25,9% vs 29,6%;  $p=0,28$ ), rimozione delle metastasi (4,2% vs 5,4%;  $p=0,46$ ), rifiuto del trattamento da parte dei pazienti (6,1% vs 7,5%;  $p=0,48$ ).

Nei pazienti trattati con cetuximab che presentavano un tumore con mutazione del gene *KRAS* è stata osservata una riduzione significativa della sopravvivenza libera da progressione rispetto ai pazienti con tumore *wild-type-KRAS* del gruppo CBC e ai pazienti con mutazione del gene *KRAS* del gruppo CB.

Gli autori concludono che l'aggiunta del cetuximab a capecitabina, oxaliplatino e bevacizumab nel trattamento di prima linea del carcinoma coloretale metastatico causa una significativa riduzione della sopravvivenza libera da progressione ed una qualità della vita inferiore.

Inoltre, questo studio dimostra che la mutazione del gene *KRAS* condiziona la risposta al trattamento anti-EGFR, rappresentando pertanto un fattore predittivo di outcome nei trattati con cetuximab.

*\*I risultati ad interim dello studio CAIRO-2 sono stati riportati su [SIF-Farmaci in evidenza numero 13 del 01.05.2008](#).*

L'editoriale di accompagnamento allo studio, sottolinea che l'effetto negativo causato dalla combinazione di anticorpi monoclonali anti-VEGF e anti-EGFR (somministrati in concomitanza

alla chemioterapia a base di oxaliplatino e irinotecan) non è attribuibile alla limitata intensità del trattamento dovuta agli eventi avversi, dal momento che non ci sono state differenze di tollerabilità del trattamento nei 2 gruppi in studio. È stata quindi ipotizzata un'interazione inaspettata tra i 2 anticorpi monoclonali che, tuttavia, non è stata ancora identificata. Uno studio attualmente in corso, condotto dal Cancer and Leukemia Group B, potrà forse fornire maggiori informazioni a riguardo.

I dati forniti dal CAIRO-2 suggeriscono che la combinazione di forme multiple di *targeted therapies* potrebbe non essere analoga alla combinazione di diversi farmaci citotossici, presumibilmente a causa di un'impercettibile interazione tra le vie di segnale intracellulari. A questo proposito, l'editorialista conclude che "più non è sempre meglio".

**Conflitto di interesse:** lo studio ha ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** cetuximab, trattamento di prima linea del carcinoma coloretale metastatico, RCT in aperto.

#### Riferimenti bibliografici

Toi J et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360: 563-72.

Myer R J. Targeted therapy for advanced colorectal cancer-More is not always better. N Engl J Med 2009; 360: 623-4.

---

### - Dispositivi medici in evidenza -

---

#### Citotossicità *in vitro* di un nuovo innesto iniettabile e biodegradabile sostitutivo dell'osso alveolare

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

La parodontite è definita come la perdita dei tessuti a sostegno dei denti causata da un'infezione batterica nell'area dentale circostante. L'obiettivo della terapia consiste nella rigenerazione dell'attacco parodontale a livello della radice del dente colpita da flogosi. Attualmente, diversi polimeri sintetici biodegradabili sono stati studiati come possibile cura per la riparazione dell'osso alveolare in corso di parodontite. I polimeri biodegradabili di polifosfoestere (PPE) sono stati largamente studiati per la potenziale biocompatibilità e analogia a bio-macromolecole quali gli acidi nucleici. Recentemente gli autori hanno sviluppato nel loro laboratorio un nuovo PPE insaturo (UPPE) costituito da bis(1,2-propilen glicole) fumarato ed etil-diclorofosfato.

La reazione di UPPE con un agente reticolante (N-vinil pirrolidone, NVP), un iniziatore (benzoin perossido, BPO) e un attivatore (N,N-dimetilanilina, DMA) permette di formulare una pasta iniettabile polimerizzabile *in situ* e biodegradabile. La successiva incorporazione di una matrice osteoconduttiva ( $\beta$ -tricalciofosfato,  $\beta$ -TCP) ed un porogeno filtrante (cloruro di sodio) aumenta significativamente le proprietà meccaniche del materiale, che solidifica nell'arco di 1.95-10.28 min. Inoltre, UPPE/ $\beta$ -TCP è in grado di rilasciare tetracicline secondo una cinetica di ordine zero per oltre due settimane, periodo di tempo sufficiente per la cura delle parodontite.

Scopo dello studio è stato valutare la citotossicità del nuovo composito. In particolare per esaminare il potenziale uso dei polimeri formulati come paste iniettabili è stata studiata la citotossicità dei singoli costituenti di UPPE/ $\beta$ -TCP, del composito strutturato e dei suoi eventuali prodotti di degradazione.

Le molecole di UPPE e  $\beta$ -TCP sono state sintetizzate presso la Huazhong University of Science and Technology (Wuhan, Hubei, Cina).

Gli esperimenti di citotossicità sono stati condotti mediante il test colorimetrico AlamarBlue su cellule L929 (donate da China Center for Type Culture Collection); dopo 24 h di trattamento con la sostanza da saggiare, le cellule sono state incubate con AlamarBlue (10%) e la vitalità cellulare è stata misurata allo spettrofotometro.

Ogni singolo costituente (UPPE,  $\beta$ -TCP, NVP, BPO, DMA) e il composito reticolato sono stati incubati nel medium di coltura. I rispettivi prodotti di lisciviazione sono stati estratti dopo 30 min e/o 24 h, diluiti da 10 a 100 volte con terreno fresco e aggiunti alle cellule. I prodotti di degradazione del composito reticolato sono stati ottenuti *in vitro* mediante un processo accelerato in presenza di NaOH 1 N a 65°C, condizioni che catalizzano la reazione di idrolisi dell'estere. Dopo circa 7 giorni, la soluzione ottenuta è stata portata a pH 7.4 con HCl 1 N, sterilizzata per filtrazione, diluita di 2, 10, 50 e 100 volte con terreno di coltura e aggiunta alle cellule.

I risultati ottenuti dagli esperimenti di vitalità cellulare condotti sulle L929 hanno dimostrato che tutti i singoli costituenti, ad esclusione di  $\beta$ -TCP, e tutti i prodotti della degradazione *in vitro* di UPPE/ $\beta$ -TCP presentano un effetto citotossico dose-dipendente. Tuttavia, una volta reticolato, il composito non mostra significative proprietà tossiche sulle L929, probabilmente perché la reticolazione limita la diffusione dei costituenti nell'ambiente circostante e il processo di degradazione di UPPE/ $\beta$ -TCP è molto lento. In entrambi i casi, i prodotti non raggiungono una concentrazione tale da indurre tossicità.

Lo studio suggerisce che il composito UPPE/ $\beta$ -TCP potrebbe rivelarsi promettente come sostitutivo iniettabile e biodegradabile della matrice ossea degli alveoli, tanto che attualmente sono in corso studi *in vivo* volti a valutare la risposta da parte di tessuto duro e molle ad UPPE/ $\beta$ -TCP nel coniglio e l'influenza del composito contenente tetracicline sulla rigenerazione parodontale nella parodontite sperimentalmente indotta nel cane.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** parodontite, polimero biodegradabile, osso alveolare.

#### **Riferimento bibliografico**

Zhang Z et al. In vitro cytotoxicity of a novel injectable and biodegradable alveolar bone substitute. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379:557-61.

#### **Confronto tra stent medicati con sirolimus vs paclitaxel in pazienti con diabete mellito: lo studio randomizzato di confronto angiografico DiabeDES (*Diabetes and Drug-Eluting Stent*)**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'arteriopatia coronarica rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità nei pazienti con diabete. L'impianto di stent metallici in pazienti diabetici è associato ad un elevato rischio di restenosi dello stent per esagerata iperplasia neointimale, problema che è stato nettamente ridotto con l'introduzione di stent medicati, grazie ai quali è diminuita anche la necessità di rivascularizzazione ripetuta. In pazienti diabetici, gli stent medicati hanno ridotto anche la rivascularizzazione della lesione target (TLR) ad un livello simile a quello dei pazienti senza diabete.

I primi RCT di ampie dimensioni (*Moses JW et al. N Engl J Med* 2003; 349: 1315–23; *Stone JW et al. N Engl J Med* 2004; 350: 221–31) che hanno confrontato gli stent ad eluizione di sirolimus (Cypher, prodotto da Cordis Corporation, Florida) vs paclitaxel (Taxus, prodotto da Boston Scientific Corporation, Massachusetts) sembravano indicare che in pazienti diabetici gli stent

medicati con paclitaxel fossero più efficaci di quelli medicati con sirolimus per quanto riguarda la restenosi, mentre in una metanalisi (Stettler C et al. *Heart* 2006; 92: 650–7) che utilizzava un metodo comparativo indiretto, gli outcome in pazienti diabetici risultavano simili per i due tipi di stent medicati. Tuttavia, due recenti RCT (Tomai F et al. *Diabetes Care* 2008; 31: 15–9; Dibra A et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 663–70) hanno confrontato questi due tipi di stent in pazienti diabetici, evidenziando che la riduzione della perdita tardiva del lume era superiore con lo stent medicato con sirolimus.

L'obiettivo dello studio DiabeDES, un trial multicentrico, randomizzato, in aperto era quello di valutare la perdita tardiva del lume a livello dello stent visualizzata angiograficamente dopo impianto di stent medicati con sirolimus vs paclitaxel in pazienti diabetici.

Lo studio è stato condotto in 4 centri danesi tra febbraio 2005 e marzo 2006 su 153 pazienti con diabete mellito e stenosi coronarica significativa visualizzata angiograficamente nelle arterie coronarie native. I pazienti sono stati arruolati nell'ambito del Danish Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome (SORT OUT II trial), condotto su 2.098 pazienti (303 con diabete) tra 11.766 (1.343 con diabete) selezionati tra agosto 2004 e gennaio 2006.

I criteri di inclusione comprendevano diabete, angina pectoris e  $\geq 1$  stenosi significativa visualizzata angiograficamente a livello dell'arteria coronarica nativa con un diametro di riferimento  $\geq 2$  mm.

I pazienti erano considerati diabetici se ricevevano un trattamento attivo con insulina, un antidiabetico orale o se seguivano una dieta. Sono stati esclusi i pazienti di età  $< 18$  anni, con una sopravvivenza attesa  $< 2$  anni, una stenosi in un bypass venoso o arterioso o un'allergia nota ad aspirina, clopidogrel, paclitaxel o sirolimus.

I pazienti sono stati pretrattati con una dose da carico di 300 o 600 mg di clopidogrel e aspirina 300 mg. La terapia antitrombotica periprocedurale consisteva nella somministrazione endovenosa di eparina come trattamento di base, mentre gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa sono stati raccomandati, ma somministrati a discrezione dell'operatore.

Dopo l'intervento, la duplice terapia antiaggregante con clopidogrel (75 mg/die) ed aspirina (75 mg/die) è stata continuata, rispettivamente, per 12 mesi e per tutta la vita. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up angiografico ad 8 mesi o prima se si manifestavano sintomi di angina.

Sono stati analizzati gli angiogrammi al basale, al completamento della procedura di stent e al follow-up ad 8 mesi. Utilizzando l'angiogramma basale, sono stati misurati la lunghezza della lesione, il diametro minimo del lume della lesione (MLD) e il diametro del vaso di riferimento. Tramite gli angiogrammi post-intervento e al follow-up, è stato misurato MLD a livello dello stent e nei segmenti di riferimento (compresi 5 mm prossimali e distali allo stent). La perdita tardiva del lume a livello dello stent è stata calcolata come la MLD dopo l'intervento meno la MLD al follow-up.

L'end point primario era rappresentato dalla perdita tardiva del lume a livello dello stent in un'analisi specifica per il paziente, cioè quando sono state trattate più lesioni, la lesione con la maggiore perdita era rappresentativa del paziente. Tuttavia, sono state analizzate tutte le lesioni.

Gli end point secondari includevano la perdita tardiva del lume a livello dello stent, che comprendeva tutte le lesioni trattate, la restenosi visualizzata angiograficamente (definita come stenosi all'interno del segmento  $\geq 50\%$  visualizzata angiograficamente al follow-up); necessità di TLR (definita come rivascolarizzazione tramite intervento percutaneo coronarico, PCI o bypass del vaso target durante 8 mesi di follow-up) ed eventi avversi cardiaci maggiori (MACE, definiti come morte cardiaca, infarto del miocardio o TLR durante 8 mesi di follow-up). La trombosi dello stent è stata valutata in modo retrospettivo utilizzando le definizioni dell'Academic Research Consortium.

I 153 pazienti arruolati nello studio sono stati randomizzati a ricevere uno stent medicato con sirolimus o con paclitaxel. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 8 mesi. I risultati clinici e angiografici del follow-up erano disponibili, rispettivamente, per 153 e per 130 pazienti. Le

caratteristiche cliniche e i fattori di rischio basali erano ben bilanciati nei due gruppi. Il sesso maschile rappresentava l'84% e il 74%, rispettivamente, nel gruppo randomizzato a sirolimus ed a paclitaxel. L'età media era 65 e 66 anni, rispettivamente.

Nel 33% dei pazienti, l'indicazione per PCI era la sindrome coronarica acuta (5% infarto miocardico con innalzamento del tratto ST). Il diabete di tipo 2 è stato classificato nell'85% dei pazienti e il 39% era trattato con insulina.

Nel 42% dei pazienti sono state trattate più lesioni ed è stata utilizzata una media di 1,4 stent per lesione. Nel 71% delle lesioni è stata effettuata una pre-dilatazione e nel 24% una post-dilatazione.

Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa sono stati utilizzati nel 50% dei pazienti. In 2 casi non è stato possibile impiantare lo stent medicato con paclitaxel.

Prima e dopo l'intervento, nei due gruppi è risultata simile la valutazione quantitativa di MLD, del diametro del vaso di riferimento e della percentuale di stenosi, visualizzati tramite angiografia.

Al follow-up, nel gruppo sottoposto a stent medicato con sirolimus, si evidenziava un trend superiore nella MLD a livello dello stent ( $p=0,08$ ), mentre l'end point primario (perdita tardiva massima del lume a livello dello stent) risultava statisticamente inferiore ( $p=0,025$ ), così come uno degli end point secondari, la perdita tardiva del lume a livello dello stent, che comprendeva tutte le lesioni trattate ( $p=0,002$ ). La restenosi angiografica ad 8 mesi di follow-up era presente in 14 pazienti ed era localizzata a livello della sede dello stent in 12 pazienti ed entro 5-mm dai margini dello stent in 2 pazienti. Tra i due gruppi, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nell'end point secondario, relativo alla restenosi all'interno del segmento, anche se numericamente era superiore nel gruppo con stent medicato con sirolimus.

Per quanto riguarda gli end point clinici, si sono verificati 2 casi di trombosi dello stent (entrambi in pazienti con stent medicato con sirolimus) il giorno del PCI e 7 giorni dopo PCI. Un paziente è deceduto per cancro al pancreas, non riconosciuto al momento del PCI. Altri due pazienti, 1 in ogni gruppo, sono morti improvvisamente (86 giorni e 285 dopo PCI) e in 2 casi la trombosi da stent è stata classificata come possibile. In 3 pazienti del gruppo con stent medicato con paclitaxel si è verificato un infarto del miocardio senza innalzamento del tratto ST, correlato al segmento trattati in 2 pazienti (1 trombosi dello stent, 1 restenosi a livello dello stent), mentre in 1 paziente in un segmento non trattato. Nel gruppo sottoposto a stent medicato con sirolimus, è stata effettuata la TLR in 5 pazienti (6,5%) vs 9 pazienti (11,8%) con paclitaxel; rispettivamente, 4 e 5 di queste procedure sono state effettuate il giorno del follow-up angiografico.

In questo studio è stato osservato che, rispetto al paclitaxel, lo stent medicato con sirolimus era associato ad una riduzione superiore della perdita tardiva del lume a livello dello stent, senza che siano state evidenziate differenze nell'incidenza di MACE.

L'ipotesi precedentemente supposta (Carter AJ et al. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 233–6. Daemen J et al. *Eur Heart J* 2007; 28: 26–32), ossia che in pazienti diabetici lo stent medicato con paclitaxel potesse essere superiore a quello con sirolimus per quanto riguarda l'inibizione della formazione neointimale, non è stata confermata in questo studio nè in altri (Tomai F et al. *Diabetes Care* 2008; 31: 15–9. Dibra A et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 663–70. Billinger M et al. *Eur Heart J* 2008; 29: 718–25) nè in una metanalisi di confronto tra stent medicati con sirolimus e con paclitaxel in pazienti con e senza diabete (Stettler C et al. *Heart* 2006; 92: 650–7).

La maggiore efficacia dello stent medicato con sirolimus non era associata ad aumento del rischio di eventi avversi clinici. Al contrario, è stato suggerito che la minore perdita tardiva del lume potrebbe ridurre il rischio di trombosi tardiva dello stent, infarto miocardico e morte dopo l'impianto dello stent medicato (Finn AV et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1500–10). Di conseguenza, uno stent medicato che esercita la sua azione soprattutto sulla formazione neointimale sarebbe potenzialmente in grado di determinare un rischio maggiore di MACE.

Nè questo studio nè altri erano dotati di potere statistico tale da rilevare gli end point clinici e non è stato indicato un aumento del rischio di eventi avversi associati ad impianto di uno stent che determina una minore perdita tardiva del lume.

Tre ampi RCT che hanno confrontato stent medicati con sirolimus e con paclitaxel (*Moses JW et al. N Engl J Med 2003; 349: 1315–23. Stone GW et al. N Engl J Med 2004; 350: 221–31. Galloe AM et al. JAMA 2008; 299: 409–16*) non erano stati disegnati nè avevano il potere di rilevare una differenza nella trombosi tardiva dello stent; inoltre, il periodo di follow-up era troppo breve per questo outcome. Questi studi non hanno riportato differenze nell'insorgenza di MACE.

Le metanalisi di RCT, incluse sotto-analisi di pazienti diabetici, (*Stettler C et al. Lancet 2007; 370: 937–48. Schomig A et al. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1373–80*) e i dati del Western Denmark Heart Registry hanno evidenziato una riduzione di TLR e di trombosi dello stent a seguito dell'impianto di stent medicati con sirolimus vs paclitaxel, mentre non sono state osservate differenze tra i due tipi di stent per quanto riguarda la mortalità e l'incidenza di infarto del miocardio.

In conclusione, in base ai dati attualmente disponibili, rispetto agli stent medicati con paclitaxel, quelli medicati con sirolimus hanno determinato una riduzione della perdita tardiva del lume a livello dello stent, che si può tradurre in un vantaggio clinico in termini di efficacia (riduzione di rivascularizzazione della lesione target).

**Conflitto di interesse:** nessuno riportato.

**Parole chiave:** stent medicati, diabete mellito, studio randomizzato in aperto.

**Riferimento bibliografico:** Maeng M et al. Comparison of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary stent in patients with diabetes mellitus: The Diabetes and Drug-Eluting Stent (DiabeDES) Randomized Angiography Trial. *Am J Cardiol* 2009; 103: 345-9.

### **Conflitto di interesse nello sviluppo di nuovi dispositivi medici interventivi**

A cura delle Dott.sse Sara Castiglia e Arianna Carolina Rosa

L'articolo in oggetto si inserisce nel dibattito, sempre più attuale, dell'eticità del rapporto medico-industria e di come il conflitto di interesse possa avere conseguenze sulla perdita di oggettività nella cura del paziente (ad es., influenzare la scelta di uno schema prescrittivo o di un dispositivo medico). In particolare, l'attenzione degli autori è rivolta ad un campo relativamente nuovo: la radiologia interventiva alla luce della recente creazione, da parte della *Standards Division of the Society of Interventional Radiology (SIR)*, dell'*Emerging Technologies Workgroup della Technology Assessment Committee*.

Gli autori sottolineano che, se il problema del conflitto di interesse è ben dimostrato per quanto riguarda i farmaci, sono sempre maggiori le evidenze della sua esistenza anche nel campo dei dispositivi medici e che quanto riportato per i farmaci costituisce un modello replicabile anche in altri settori sanitari (ad es., radiologia interventiva). In particolare, è stato dimostrato che il comportamento prescrittivo dei medici è notevolmente influenzato dall'industria e dall'informatore farmaceutico, quale mediatore del loro rapporto. Rapporto che si concretizza non solo in vantaggi economici o intrattenimenti lussuosi (ad es., nel pagamento per partecipare o intervenire a simposi, spesso in località esotiche, o per condurre ricerche scientifiche) ma anche con modalità meno tangibili come promozioni accademiche o fama.

L'effetto del rapporto medico-industria, trova spesso un immediato riflesso nelle pubblicazioni, è stato infatti dimostrato che esiste un conflitto di interesse sia nella conduzione di trial che nella stesura di linee guida, che, come affermato dagli autori stessi, rende il problema ancora più stringente: le linee guida hanno lo scopo di influenzare la pratica clinica. Inoltre, non bisogna

dimenticare che questa discussione deve essere estesa ai congressi (con particolare riferimento ai moderatori) e alle Società di Specialisti.

Nell'articolo viene fatto riferimento specifico a 3 esempi di conflitto di interesse nel campo dei dispositivi medici che ha suscitato grande clamore da parte dei mass-media. In primis, il caso riportato dal *BusinessWeek* in merito ad una dimostrazione dal vivo, nel corso di un congresso di cardiologia interventiva, del posizionamento di un dispositivo sperimentale. Nel corso di questa dimostrazione il paziente è morto, ma il collegamento satellitare in atto è stato interrotto prima del suo decesso. È stato quindi contestato il fatto che l'organizzatore del congresso fosse cofinanziatrice dell'industria che aveva sviluppato le componenti del dispositivo, poi venduto ad una industria biomedica.

Un secondo esempio riguarda il campo delle pubblicazioni. In particolare, viene riportato quanto suscitato da un articolo pubblicato sul *N Engl J Med* (*Yadav JS. N Engl J Med 2004, 351: 1493-1501*). In questo caso le problematiche inerenti l'arruolamento dei pazienti (criteri di inclusione/esclusione), il follow-up e le tempistiche della registrazione degli eventi avversi, ma soprattutto la non del tutto chiara ed esaustiva dichiarazione del conflitto di interesse, hanno avuto notevole risonanza da parte dei mass-media e ciò ha comportato che l'FDA, ma anche la rivista, imponessero una regolamentazione più rigida per quanto attiene la dichiarazione di conflitto di interesse sia esplicito che apparente.

Infine, gli autori ricordano quanto accaduto alla fine del 2007 nel New Jersey quando è stato denunciato il pagamento alla *United States federal prosecutors* da parte di diverse industrie di protesi e dispositivi ortopedici in risposta alle indagini da parte del Dipartimento di Giustizia.

Accanto ai numerosi esempi di conflitto di interesse all'interno delle industrie di dispositivi medici, recentemente sono state condotte alcune ricerche in tal senso anche nel campo della radiologia. In particolare, è stato suggerito (*Brown et al. Radiology 2006, 239:849-55*) che nel corso del congresso della *Radiological Society of North America* (RSNA) del 2003, è stato più facilmente discusso l'uso non autorizzato dall'FDA di prodotti commerciali quando presente un rapporto finanziario con l'industria rispetto a quando questo rapporto era assente.

A riguardo, l'evidenza che la collaborazione medico-industria e il conseguente conflitto di interesse hanno un reale potenziale nell'influenzare la pratica medica e la scelta dei dispositivi sembrerebbe abbastanza forte. Un altro caso è stato riportato dal *Los Angeles Times* che, a partire dal dicembre 2003, ha pubblicato una serie di articoli sugli onorari di consulenza da parte dell'industria farmaceutica ai dirigenti del National Institute of Health (NIH), uno dei principali enti in campo biomedicale. A queste denunce ha fatto seguito una serie di riforme correttive tese a limitare l'interazione tra il NIH e l'industria.

In realtà, gli autori mettono in evidenza che questa iniziativa ha innescato una aspra polemica sulla regolamentazione della ricerca accademica-industriale. Infatti, T Stossel (*N Engl J Med 2005, 353: 1060-65*), pur ricordando come molte delle maggiori scoperte del XX secolo in medicina, non ci sarebbero state senza una relazione tra la ricerca accademica e l'industria, evidenzia che le argomentazioni a favore di una più stringente regolamentazione sono: i) l'interazione università-industria promuove cattive condotte di ricerca; ii) il coinvolgimento commerciale risulta in bias nell'interpretazione dei dati, limitazione della libertà accademica e violazione dei fondamentali valori accettati dei ricercatori; deterioramento della qualità della ricerca; iii) il trust pubblico all'interno e di supporto della ricerca sarà eroso. Ma tutte queste argomentazioni sono confutabili: ad es., politiche istituzionali restrittive possono danneggiare la libertà accademica più che le collaborazioni (e gli accordi contrattuali) con l'industria, e diversi sondaggi hanno dimostrato che il pubblico crede ci debba essere più collaborazione, e non meno, e che gli scienziati dovrebbero essere in grado di beneficiare finanziariamente delle loro scoperte. Inoltre, regole eccessivamente restrittive sulla pubblicazione in caso di conflitto di interesse potrebbero erroneamente eliminare il potenziale contributo di molti esperti.

Analizzando il problema da parte delle industrie, non bisogna sottovalutare che il loro principale obiettivo è il profitto e l'espansione, cosa che si realizza non solo attraverso la promozione del prodotto ma anche e soprattutto ottimizzandolo. Normalmente, però l'opinione pubblica lega la promozione ai medici ad un evento negativo: opinione di molti è che i medici dovrebbero essere protetti da qualsiasi forma di influenza esterna da parte dell'industria. Tuttavia, la nascita di diverse specialità, tra cui la radiologia interventiva, è stata notevolmente supportata dall'industria. Inoltre, se è vero che l'industria influenza i medici, spesso il medico cerca di sfruttare la sua posizione di "consumatore" per ottenere vantaggi (ad es., regali o altre forme di agevolazione); a questo riguardo l'industria potrebbe rispondere che senza un suo adeguamento alle richieste del medico può rischiare di perdere il "cliente".

In conclusione, gli autori affermano che se la collaborazione medico-industria è un dato di fatto, senza questa molte tecnologie e dispositivi correntemente in uso sarebbero state sviluppate e probabilmente la stessa radiologia interventiva, come specialità medica, sarebbe più arretrata di quanto lo è oggi. È quindi necessario un equilibrio ben definito e delineato: medici ed industria dovrebbero sforzarsi di chiarire una relazione di lavoro che assicuri che la loro collaborazione e i conflitti di interesse non siano dannosi per il paziente, non oscurino il giudizio dei medici curanti e non sprechino i fondi pubblici attraverso l'uso di farmaci o dispositivi che non siano migliori di quelli alternativi meno costosi.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sponsorizzazioni da diverse aziende.

**Parole chiave:** conflitto di interesse, dispositivi medici, radiologia interventiva.

**Riferimento bibliografico:** Baerlocher MO et al. Conflicts of interest in the development of new interventional medical devices J Vasc Interv Radiol 2009, Epub.

### **Valutazione di biocompatibilità e citotossicità mediante colture di cheratinociti e fibroblasti**

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La determinazione della biocompatibilità e della citotossicità è parte fondamentale del processo di valutazione iniziale di un dispositivo medico secondo gli standard ISO. Sono stati sviluppati diversi test di biocompatibilità in vitro per studiare le reazioni biologiche a farmaci, biomateriali e tecniche di trattamento e le colture cellulari permettono di misurare direttamente la citotossicità, la crescita cellulare e le interazioni tessuto/materiale. Le colture cellulari più appropriate per studiare la compatibilità cutanea locale sono i fibroblasti dermici e i cheratinociti epidermici umani. Le linee cellulari primarie non possono però essere mantenute in coltura all'infinito perché dopo pochi passaggi perdono la capacità proliferativa, probabilmente a causa di alterazioni cromosomiche. Molto usati sono quindi i cheratinociti immortalizzati spontaneamente, come le cellule HaCaT, originate dalla periferia di un melanoma localizzato nella parte superiore della schiena di un uomo di 62 anni, descritte in dettaglio da Boukamp (*Boukamp P et al. J Cell Biol 1998, 106:761-71*).

I cheratinociti umani HaCaT sono coltivati nel medium Eagle, modificato da Dulbecco, con supplemento di siero al 10% e una miscela antibiotico/antimicotico all'1% a 37°C in atmosfera umidificata al 5% di CO<sub>2</sub>; i fibroblasti (NHDF) e i cheratinociti primari (NHEK) possono essere mantenuti nelle stesse condizioni con un medium appropriato arricchito in fattori di crescita, ma privo di antibiotici.

I metodi di misurazione della crescita cellulare, basati sulla determinazione degli acidi nucleici, dell'attività metabolica, del contenuto in proteine o dell'integrità della membrana, sono in generale

più sensibili e discriminanti rispetto a quelli in cui il materiale da testare è posto direttamente a contatto con la coltura cellulare per determinare la zona di inibizione della crescita.

Il DNA rappresenta un parametro stabile per la quantificazione cellulare: il gruppo di ricerca degli autori ha dimostrato, attraverso la misurazione del dsDNA, che la beta-ciclodestrina, potenziale candidato per sistemi di rilascio dei farmaci, in concentrazioni fino a 0,1% non ha effetti antiproliferativi sulle cellule HaCaT, mentre a concentrazioni superiori ha effetti citotossici (Hipler UC et al. *J Biomed Mater Res A* 2007, 83: 70-9).

Per valutare la vitalità cellulare è fondamentale misurare l'ATP, per esempio attraverso saggi di bioluminescenza, oppure il contenuto in proteine mediante metodi spettrofotometrici. A differenza dei metodi fin qui riportati, esistono saggi di proliferazione non distruttivi, che prevedono l'aggiunta nel medium di resazurina, colorante che nella forma ossidata è blu scuro e poco fluorescente, ma viene ridotto dall'attività metabolica delle cellule vitali a resorufina, rosa e altamente fluorescente. Questo saggio può essere utilizzato come rapido screening preliminare, ma si correla scarsamente al metodo dell'ATP ed ha una marcata citotossicità tempo- e dose-dipendente.

I saggi di proliferazione permettono di valutare gli effetti tossici attraverso la perdita della capacità di proliferazione o la riduzione delle cellule vitali; questi effetti negativi possono essere quantificati attraverso la valutazione della morte cellulare, per esempio usando sonde fluorescenti, come SYTO-13 e etidio omodimero-2, in grado di legare gli acidi nucleici. La prima, verde, è in grado di entrare nelle cellule vitali, mentre la seconda, rossa, con più alta affinità per il DNA, non è in grado di attraversare la membrana cellulare e entra solo nelle cellule morte. Con questo metodo, gli autori hanno dimostrato che una soluzione antisettica ha effetti negativi sulla vitalità delle cellule HaCaT. La misurazione dell'attività della lattato deidrogenasi o delle caspasi può permettere di discriminare tra morte per necrosi o per apoptosi.

Esistono però delle differenze di comportamento tra le cellule in monostrato e quelle in vivo, nell'ambiente tridimensionale: per esempio le prime hanno una maggiore velocità di proliferazione e più elevati livelli di sintesi proteica. Si stanno conducendo ricerche considerevoli per produrre una matrice tridimensionale che rispecchi l'impalcatura tissutale, con architettura ben definita (dimensione e densità dei pori, topografia e chimica di superficie), per ottimizzare la crescita cellulare e tissutale, per esempio usando il collagene, principale componente della matrice extracellulare. Si possono usare matrici di collagene in cui vengono disseminate le cellule, sia i fibroblasti da soli per mimare il derma, sia in associazione ai cheratinociti per il tessuto cutaneo. In queste colture tridimensionali è possibile studiare la degradazione così come la polimerizzazione e la deposizione di nuovo collagene, ma anche diversi processi biologici come le interazioni cellula-cellula e cellula-ambiente. E' però un problema valutare il numero di cellule, poiché per solubilizzare il collagene è necessario riscaldare a 60°C, con degradazione dell'ATP.

In conclusione, i futuri studi di biocompatibilità utilizzeranno probabilmente colture tridimensionali, più simili alle condizioni in vivo, ma ad oggi, lo studio degli effetti cellulari in questi sistemi è ancora un problema. In colture bidimensionali è più semplice controllare un tipo di cellule ben definito, manipolare un gran numero di cellule e determinare direttamente il comportamento cellulare attraverso metodi di luminescenza e fluorescenza.

I monolayer di cheratinociti e fibroblasti rappresentano quindi lo stato dell'arte per la valutazione della biocompatibilità e della citotossicità di materiali.

**Parole chiave:** biocompatibilità e citotossicità, colture cellulari, biomateriali.

**Riferimento bibliografico:** Wiegand C, Hipler UC. Evaluation of biocompatibility and cytotoxicity using keratinocyte and fibroblast cultures. *Skin Pharmacol Physiol* 2009; 22: 74–82.

**SIF – FARMACI IN EVIDENZA n°31 del 01-03-2009**  
**Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco**  
**della Società Italiana di Farmacologia**

*Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008*

---

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

---

Direttore Responsabile	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 Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Sara Castiglia (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) 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. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Informazioni e contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletters, 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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.