



**Newsletter numero 67 del 15.10.2010**

---

**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**

- **Antipsicotici e rischio di tromboembolismo venoso: uno studio caso-controllo di tipo nested**
- **Uso a lungo termine dei farmaci antinfiammatori e rischio di fibrillazione atriale**
- **Rischio di emorragia dopo terapia singola, duplice o triplice con warfarin, aspirina e clopidogrel in pazienti affetti da fibrillazione atriale**
- **Fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale degli arti inferiori**
- **Cilostazolo per la prevenzione dello stroke secondario: un RCT in doppio cieco di non inferiorità versus aspirina (*Cilostazol Stroke Prevention Study 2, CSPS 2*)**
- **Uso di paracetamolo nella prima infanzia e sviluppo di asma: il Melbourne Atopy Cohort Study**
- **Effetto della prevenzione con beta-bloccanti, di un trattamento comportamentale specifico o della loro associazione sui risultati di una terapia acuta ottimizzata dell'emicrania ricorrente**
- **Effetto di glucosamina, condroitina o placebo in pazienti con osteoartrosi dell'anca o del ginocchio: i risultati di una network metanalisi**
- **Vaccinazione contro il Papillomavirus umano: un'analisi dei medici statunitensi a 18 mesi dalla commercializzazione del vaccino**

**Antipsicotici e rischio di tromboembolismo venoso: uno studio caso-controllo di tipo nested**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Alcune ricerche hanno suggerito che gli antipsicotici, alcuni dei quali ampiamente prescritti per il trattamento di nausea, vomito e vertigini, potrebbero essere associati ad un aumento del rischio di tromboembolismo venoso.

L'obiettivo di questo studio caso-controllo di tipo nested, condotto nell'ambito di un'ampia popolazione britannica in trattamento presso medici di medicina generale, è stato valutare la potenziale associazione tra antipsicotici e aumento del rischio di tromboembolismo venoso. Tale rischio è stato analizzato in funzione del tipo, della potenza e della dose di antipsicotici e gli esiti (espressi in odd ratio, OR) sono stati aggiustati in base alla presenza di co-morbidità e alla somministrazione concomitante di altri farmaci.

La fonte dei dati consisteva nel database QResearch 16° versione che raccoglie, in forma anonima, i record clinici di oltre 11 milioni di soggetti registrati negli ultimi 16 anni da 525 medici di medicina generale.

La popolazione inclusa nello studio era una coorte individuata tra il 1° gennaio 1996 ed il 1° luglio 2007 nella quale i casi erano rappresentati da tutti i pazienti tra i 16 e i 100 anni di età con un primo record di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda o embolia polmonare) durante il periodo in studio. Per ogni caso sono stati selezionati 4 controlli che non presentavano diagnosi di tromboembolismo venoso.

Sia per i casi che per i controlli sono stati esclusi i soggetti per i quali erano disponibili dati di osservazione inferiore a 24 mesi rispetto alla data indice o per i quali risultavano mancanti informazioni sulle condizioni socioeconomiche. Tra i controlli sono stati esclusi i soggetti che avevano ricevuto prescrizioni di warfarin precedenti alla data indice; tra i casi, invece, la prescrizione di warfarin nelle 6 settimane precedenti la diagnosi di tromboembolismo venoso non si configurava come un criterio di esclusione.

In funzione del tempo di esposizione agli antipsicotici, i soggetti sono stati classificati in utilizzatori correnti ( $\geq 1$  prescrizione entro 3 mesi dalla data indice), recenti (4-12 mesi prima), pregressi (13-24 mesi prima) o non esposti nei 24 mesi precedenti. Gli utilizzatori correnti sono stati ulteriormente classificati in utilizzatori nuovi (prescrizione di antipsicotici nei 3 mesi precedenti la data indice, dopo almeno 12 mesi senza nessun utilizzo di tali farmaci) oppure continuativi.

L'esposizione agli antipsicotici durante i 24 mesi precedenti è stata classificata in funzione del tipo di farmaco (solo tipici, solo atipici o entrambi), della potenza (solo elevata, solo bassa o entrambe; la potenza elevata era definita come dose equivalente  $>100$  mg di clorpromazina).

Sull'intera popolazione in studio (7.267.673 pazienti), sono stati individuati 25.532 casi eleggibili corrispondenti a 89.491 controlli. Rispetto ai controlli, tra i casi risultavano maggiormente prevalenti alcuni fattori di rischio di tromboembolismo venoso (cancro, fratture recenti, chirurgia all'anca, infezioni acute, uso di contraccettivi orali, di terapia ormonale sostitutiva o di tamoxifene).

I risultati dello studio hanno mostrato che 2.126 casi e 4.752 controlli avevano ricevuto un antipsicotico nei 24 mesi precedenti la data indice.

In totale, gli utilizzatori di questi farmaci presentavano un rischio di tromboembolismo venoso maggiore del 32% rispetto ai non utilizzatori (OR 1,32; IC 95% 1,23-1,42).

Tra gli utilizzatori correnti di antipsicotici (38% del totale), l'aumento del rischio è stato del 56% (1,56; 1,39-1,75) rispetto al 36% per gli utilizzatori recenti (1,36; 1,20-1,54).

Per gli utilizzatori passati non è stato osservato un aumento significativo del rischio (1,04; 0,91-1,18). Tra gli utilizzatori correnti, il 15% aveva iniziato una nuova terapia antipsicotica entro i 3 mesi precedenti la data indice e questo gruppo (nuovi utilizzatori) presentava un rischio maggiore

rispetto agli utilizzatori continuativi: OR 1,97; 1,66-2,33 per i nuovi utilizzatori versus OR 1,29; 1,11-1,51 per i continuativi.

#### Dose e tipo di antipsicotico

L'87% dei controlli che ricevevano antipsicotici aveva assunto esclusivamente farmaci atipici e il 90% solo principi attivi ad elevata potenza. Inoltre, il 51% aveva ricevuto una singola prescrizione nei 24 mesi precedenti, il 6% dei trattati era passato ad un diverso antipsicotico e l'1% aveva ricevuto la dose massima giornaliera di qualunque principio attivo.

#### Atipici versus tipici

Il rischio maggiore di tromboembolismo venoso è stato osservato con gli antipsicotici atipici rispetto ai tipici (OR aggiustato 1,73; 1,37-2,17 per gli atipici versus 1,28; 1,18-1,38 per i tipici). Inoltre, il rischio era maggiore anche tra i pazienti con prescrizioni di antipsicotici a bassa potenza rispetto a quelli ad elevata potenza (1,99; 1,52-2,62 per la bassa potenza versus 1,28; 1,18-1,38 per la potenza elevata).

#### Numero di prescrizioni

Il rischio è apparso marginalmente più elevato in corrispondenza di >12 prescrizioni nei 24 mesi precedenti (OR aggiustato 1,44; 1,18-1,75); tuttavia, anche in presenza di una sola prescrizione, il rischio era comunque più elevato rispetto a nessuna prescrizione (1,32; 1,17-1,49).

#### Prescrizioni di più antipsicotici

I pazienti che avevano ricevuto  $\geq 2$  antipsicotici diversi presentavano un rischio più elevato rispetto a quelli che ne avevano assunto uno solo (OR aggiustato 1,99; 1,49-2,65 versus 1,29; 1,20-1,39).

#### Dose e via di somministrazione

È stata osservata un'apparente relazione dose-risposta; tuttavia, i soggetti che avevano ricevuto dosi medio/alte avevano anche assunto  $\geq 2$  antipsicotici diversi oppure antipsicotici atipici piuttosto che tipici. La somministrazione di farmaci per via parenterale (short acting o depot), anche se numericamente esigua, è stata associata ad un rischio più elevato rispetto alle vie orali o rettali (OR aggiustato 3,24; 2,04-5,17 versus 1,30; 1,20-1,40).

#### Singoli farmaci

Il farmaco più prescritto è stato la proclorperazina (75% delle prescrizioni, fenotiazina ad elevata potenza indicata non solo nella terapia delle psicosi ma anche di nausea, vomito e vertigini) seguita da risperidone, aloperidolo, olanzapina, clorpromazina, trifluoperazina e quetiapina. Il rischio più elevato di tromboembolismo venoso è stato rilevato per quetiapina (OR aggiustato 2,81; 1,75-4,50), clorpromazina (1,77; 1,27-2,48) ed aloperidolo (OR 2,17; 1,55-3,02).

Gli esiti dello studio sono risultati simili quando sono stati esclusi i soggetti affetti da schizofrenia o da episodi maniaco-depressivi e con fattori di rischio maggiori per il tromboembolismo venoso ed anche quando i dati sono stati aggiustati in funzione di età, sesso, stato socioeconomico, BMI e salute mentale.

Il Number Needed to Harm (NNH) relativo all'uso di qualsiasi antipsicotico nei 24 mesi precedenti per i soggetti  $\geq 65$  anni era di 1044, per i nuovi utilizzatori nei precedenti 3 mesi di 344, per gli utilizzatori continuativi di 1152. Il corrispondente aumento dei casi di tromboembolismo venoso calcolato su 10.000 pazienti trattati era, rispettivamente di 10 (soggetti  $\geq 65$  anni nei 24 mesi precedenti), 29 (nuovi utilizzatori) e 9 (utilizzatori continuativi).

In un ampio setting di pazienti trattati in medicina generale, è stata osservata una correlazione tra uso di antipsicotici e rischio di tromboembolismo venoso. Questo aumento del rischio è risultato maggiormente rilevante tra i pazienti che intraprendevano una nuova terapia con antipsicotici e tra quelli che assumevano gli atipici.

Tra i limiti dello studio, rilevati dagli stessi autori, si annoverano la mancanza di dati per un quarto dei record relativamente a fumo, BMI o ad entrambi e l'impossibilità di accertare, per la maggior parte dei pazienti, l'indicazione d'uso specifica degli antipsicotici.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea che il meccanismo alla base dell'effetto protrombotico dovuto a questa classe terapeutica rimane ancora poco chiaro. Tra le ipotesi a supporto dell'aumento del rischio di eventi trombotici vengono citate le variazioni della funzionalità piastrinica, della coagulazione plasmatica o della fibrinolisi. Il tromboembolismo venoso, infatti, si è verificato precocemente e durante trattamenti di breve durata; inoltre, il rischio era più elevato quando si utilizzavano antipsicotici per via parenterale.

Nella pratica clinica sarebbe, quindi, necessario potere identificare i "candidati migliori" per un trattamento antipsicotico ossia i soggetti con il minore rischio vascolare basale possibile, in grado di rispondere, grazie alle loro caratteristiche farmacogenetiche individuali, a terapie antipsicotiche a breve termine e a basse dosi e quelli più suscettibili di sviluppare effetti avversi di tipo vascolare.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** antipsicotici, tromboembolismo venoso, studio caso-controllo.

#### Riferimenti bibliografici

Parker C et al. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010; 341: c4245 doi:10.1136/bmj.c4245.

Liperoti R, Gambassi G. Antipsychotics and the risk of venous thromboembolism. *BMJ* 2010; 341: c4216 doi:10.1136/bmj.c4216.

### Usa a lungo termine dei farmaci antinfiammatori e rischio di fibrillazione atriale

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La fibrillazione atriale (FA) è una condizione riscontrata frequentemente nella popolazione generale ed in modo particolare negli anziani >80 anni. Le variazioni patognomiche più comuni nella FA sono la fibrosi degli atri e la perdita di massa muscolare atriale. È spesso difficile distinguere tra i cambiamenti indotti dalla FA e quelli dovuti ad una cardiopatia concomitante. La fibrosi atriale, che potrebbe anche precedere l'esordio della FA, può essere infatti causata da processi infiammatori (es. sarcoidosi cardiaca) o da disturbi autoimmunitari.

La coesistenza di patologie infiammatorie e FA, specialmente negli anziani, potrebbe essere causale e l'uso degli antinfiammatori potrebbe caratterizzare un fenotipo con sottostante patologia infiammatoria. È plausibile ipotizzare l'esistenza di un'associazione tra consumo di antinfiammatori, di cui i FANS rappresentano la classe più utilizzata, e la FA.

Utilizzando il database di medicina generale del Regno Unito GPRD (*General Practice Research Database*), sono state condotte due analisi caso-controllo nested con l'obiettivo di stimare il rischio di nuova insorgenza di FA cronica e FA parossistica in pazienti trattati con farmaci antinfiammatori.

Sono stati selezionati i pazienti di età compresa tra 40 e 89 anni che avevano ricevuto una prima diagnosi di FA nel 1996, i quali sono stati ulteriormente suddivisi in due gruppi sulla base della tipologia di FA, cioè FA cronica (aritmia persistente da almeno una settimana; n=1.035) e FA parossistica (aritmia che ritorna a ritmo sinusale entro una settimana; n=525). Per ciascuno dei due gruppi selezionati, sono stati individuati 5000 controlli.

Sono stati esclusi a priori tutti i pazienti che nel database avessero una storia clinica antecedente alla prima diagnosi di FA inferiore a 2 anni e quelli affetti da qualsiasi tipo di cancro o disturbi cardiaci del ritmo.

L'esposizione a FANS o cortisonici era definita come "corrente" quando la disponibilità del medicinale prescritto copriva il tempo fino alla data indice o terminava entro il mese precedente,

come "recente" quando terminava tra uno e sei mesi prima della data indice, come "pregressa" quando terminava più di 6 mesi prima della data indice. I pazienti che non avevano mai ricevuto prescrizioni di antinfiammatori sono stati definiti come "non utilizzatori". Negli utilizzatori correnti sono stati inoltre presi in considerazione i dosaggi giornalieri dei farmaci e la durata del trattamento.

L'uso corrente di antinfiammatori steroidei è stato associato ad aumento del rischio di FA cronica (RR 2,49; IC 95% 1,56-3,97). Il valore di rischio si modificava in base al dosaggio giornaliero (dosi basse: RR 1,95; 1,05-3,60 - dosi elevate: RR 3,41; 1,68-6,90). Il valore stimato di rischio per i corticosteroidi nei pazienti affetti da FA parossistica è stato di 1,37, ma non è risultato statisticamente significativo (0,80-2,33)

L'uso corrente di FANS è stato anch'esso associato ad aumento del rischio di FA cronica (RR 1,44; 1,08-1,91). L'aumento del rischio tendeva a scomparire in rapporto al tempo intercorso dall'ultima assunzione di FANS.

Quando i FANS venivano utilizzati per oltre 30 giorni, il valore di rischio relativo era pari a 1,57 (1,15-2,15); per una durata di trattamento superiore ad un anno il valore aumentava ulteriormente (RR 1,80; 1,20-2,72). Non è stata individuata una relazione dose-effetto.

È stato inoltre accertato se i singoli farmaci antinfiammatori presentassero differenze nella relazione con l'insorgenza di FA cronica. L'aumento del rischio relativo si è osservato per tutti i FANS, sebbene i valori di rischio non fossero statisticamente significativi, probabilmente a causa del ridotto potere dello studio. Non è stata individuata alcuna associazione tra l'uso di paracetamolo e rischio di FA parossistica (RR 0,98; 0,69-1,39) o cronica (RR 1,00; 0,78-1,30).

L'aumento del rischio individuato per i FANS nel caso della FA cronica non è stato osservato per la FA parossistica, con la sola eccezione dei pazienti che avevano utilizzato FANS per oltre un anno (RR 1,74; 1,11-2,71).

È plausibile che l'impiego a lungo termine dei FANS risulti associato a FA a causa della nota correlazione tra questi farmaci e rischio di infarto miocardico e insufficienza cardiaca. Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, comunque, non si evidenzia un rischio aumentato di FA cronica in associazione all'uso corrente di FANS, a differenza dei pazienti non affetti da insufficienza cardiaca.

Gli autori mettono in luce alcuni limiti dell'analisi. La diagnosi di FA cronica, effettuata nello studio sulla base della durata dell'evento, non è in linea con la distinzione utilizzata generalmente tra FA persistente (necessità di cardioversione) e permanente (cardioversione non opportuna). Esiste inoltre la possibilità che alcuni fattori di confondimento siano stati trascurati. Infine, non è stata ancora individuata una spiegazione plausibile relativamente alla correlazione tra uso di FANS e FA cronica, ma non parossistica.

Lo studio ha dimostrato che l'uso a lungo termine di FANS è associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di FA cronica, ma non di FA parossistica. Viene inoltre confermata la correlazione, già rilevata da studi precedenti, tra cortisonici e FA cronica.

**Conflitto di interesse:** la fase iniziale dello studio è stata finanziata mediante fondi dell'azienda farmaceutica AstraZeneca.

**Parole chiave:** FANS, fibrillazione atriale, studio caso-controllo nested.

#### Riferimento bibliografico

De Caterina R et al. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010;170:1450-5.

**Rischio di emorragia dopo terapia singola, duplice o triplice con warfarin, aspirina e clopidogrel in pazienti affetti da fibrillazione atriale**

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e dei dottori Giulio Giustarini e Marco Tuccori

I pazienti affetti da fibrillazione atriale, a causa di frequenti comorbidità vascolari, spesso richiedono trattamento con farmaci anticoagulanti e antiaggreganti. Tuttavia i dati relativi al rischio di sanguinamento di queste combinazioni terapeutiche sono limitati.

Questo studio è stato condotto su una coorte di 118.606 pazienti danesi affetti da fibrillazione atriale analizzati nel periodo compreso tra gennaio 1997 e dicembre 2006, per valutare il rischio di ospedalizzazione o decesso per emorragia insorto dopo trattamento con warfarin, aspirina, clopidogrel o la loro combinazione.

Per l'analisi di questo studio sono stati utilizzati tre registri nazionali: 1) il "Danish National Patient Register", che contiene informazioni su tutti i ricoveri effettuati presso gli ospedali danesi a partire dal 1978, codificando le diagnosi primarie o secondarie di ammissione tramite ICD-10; 2) il "Danish Register of Medicinal Product Statistics" (registro nazionale per le prescrizioni secondo il codice internazionale "Anatomical Therapeutic Chemical", ATC), il quale contiene tutte le informazioni sulle prescrizioni dispensate dalle farmacie danesi dal 1995 (data di dispensazione e numero di unità posologiche); 3) il "National Causes of Death Register", registro delle cause di morte classificate tramite ICD-10.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con età  $\geq 30$  anni, dimessi nel periodo in esame con diagnosi primaria o secondaria di fibrillazione atriale.

La comorbidità è stata definita dalla co-diagnosi, effettuata nell'anno precedente il ricovero per fibrillazione atriale, di eventi cardiaci ischemici, insufficienza cardiaca, patologie delle valvole cardiache, ipertensione, stroke ischemico, embolia sistemica, diabete, insufficienza renale acuta e cronica, malattie epatiche e cancro.

Per ogni prescrizione dispensata, la dose giornaliera utilizzata è stata calcolata come la media delle dosi presenti in 7 prescrizioni consecutive. Sulla base di queste stime, è stato possibile calcolare la copertura terapeutica. Precedenti trattamenti anti-trombotici sono stati definiti dall'identificazione di prescrizioni di warfarin, aspirina e clopidogrel nei 90 giorni precedenti l'ospedalizzazione per fibrillazione atriale. In Danimarca, tra le terapie anticoagulanti è disponibile, oltre a warfarin, anche fenprocumone. Poiché la prescrizione di questo farmaco avrebbe potuto influenzare i risultati dello studio, tutti i pazienti che dopo la dimissione ospedaliera avevano ricevuto prescrizione di fenprocumone sono stati esclusi dallo studio.

Sono stati definiti sette gruppi di esposizione: terapia singola con warfarin, aspirina e clopidogrel; terapia duplice con warfarin-aspirina, warfarin-clopidogrel ed aspirina-clopidogrel; terapia triplice con warfarin-aspirin-clopidogrel.

Sono state classificate come terapie mediche concomitanti quelle prescrizioni dispensate entro 90 giorni dalla dimissione ospedaliera che indicassero: inibitori del sistema renina-angiotensina, antiaritmici ( $\beta$ -bloccanti, calcio-antagonisti, digossina, amiodarone, ed antiaritmici di classe A1C), statine, FANS ed inibitori di pompa protonica.

L'end point primario era il sanguinamento. Il sanguinamento è stato definito come ricovero in ospedale, escludendo le visite nei dipartimenti di emergenza, con diagnosi di sanguinamento primario o secondario, di episodio emorragico non fatale o di sanguinamento fatale e come tale riportato nel "National Causes of Death Register".

L'end point secondario era rappresentato dallo stroke ischemico, definito come un ricovero presso un ospedale danese con una diagnosi di stroke ischemico non fatale o non specificato o con una

diagnosi di stroke ischemico o non specificato come causa di decesso riportata nel National Causes of Death Register.

Infine è stato stimato l'effetto di un episodio emorragico non fatale sul rischio di mortalità per tutte le cause.

Il *crude incidence rate* è stato calcolato come percentuale degli eventi per anno-paziente ed il rischio relativo è stato valutato per gli end point combinati di emorragia fatale e non.

Dei 118.606 pazienti dimessi dopo ospedalizzazione per fibrillazione atriale, 82.854 (69,9%) avevano ricevuto almeno una prescrizione di warfarin, aspirina o clopidogrel dopo la dimissione. Durante il follow-up (durata media 3,3 anni), 13.573 pazienti (11,4%) avevano avuto sanguinamenti fatali e non fatali.

Il *crude incidence rate* per il sanguinamento è risultato maggiore con la terapia duplice clopidogrel + warfarin (13,9% anno-paziente) e per la terapia triplice (15,7% anno-paziente).

Utilizzando la monoterapia con warfarin come riferimento, l'HR per l'end point combinato è risultato 0,93 (IC 95% 0,88-0,98) per aspirina; 1,06 (0,87-1,29) per clopidogrel; 1,66 (1,34-2,04) per aspirina-clopidogrel; 1,83 (1,72-1,96) per warfarin-aspirina; 3,08 (2,32-3,91) per warfarin-clopidogrel e 3,70 (2,89-4,76) per warfarin-aspirina-clopidogrel.

Uno dei limiti principali di questa analisi riguarda la natura osservazionale dello studio. Sono stati inclusi nello studio pazienti per i quali la fibrillazione atriale aveva causato ospedalizzazione e ciò potrebbe comportare un *selection bias* individuando una popolazione clinicamente più fragile (es. con forme di fibrillazione atriale più gravi rispetto alla media) e maggiormente predisposta ad eventi emorragici. Fattori di confondimento per indicazione potrebbero aver inoltre influenzato i risultati in modo conservativo. Un altro importante limite dello studio è rappresentato dalla mancanza di informazione sull'INR nei pazienti in trattamento con warfarin, aspetto che non permette di determinare la gravità dell'evento emorragico. Episodi emorragici che non hanno causato ospedalizzazione o decesso non sono stati considerati nello studio. Pertanto i risultati ottenuti potrebbero sottostimare il rischio di sanguinamento associato alla terapia.

Questo studio ha dimostrato che in pazienti affetti da fibrillazione atriale, il rischio di emorragia aumenta in relazione al numero di farmaci antitrombotici utilizzati.

La duplice terapia con warfarin-clopidogrel e la triplice terapia sono state associate ad un rischio 3 volte maggiore di emorragia fatale e non rispetto alla monoterapia con warfarin.

Questi risultati sottolineano che la scelta appropriata dei trattamenti per questi pazienti è molto importante e i medici dovrebbero considerare attentamente il rapporto rischio-beneficio atteso prima di prescrivere una terapia combinata.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal gruppo Sanofi-Aventis (due autori hanno usufruito di questo finanziamento per lo svolgimento dello studio). Nessun conflitto di interessi riferito dagli autori.

**Parole chiave:** antitrombotici, emorragia, studio di coorte osservazionale.

#### Riferimento bibliografico

Hansen ML et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010; 170:1433-41.

**Fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale degli arti inferiori**

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

L'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti nella trombosi venosa superficiale degli arti inferiori, in assenza di trombosi venosa profonda o embolia polmonare sintomatica, non sono mai state valutate nell'ambito di trial clinici.

Lo studio CALISTO (*Comparison of Arixtra in Lower Limb Superficial Vein Thrombosis with Placebo*) è il primo RCT multicentrico (Italia compresa), in doppio cieco controllato verso placebo, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di fondaparinux, un inibitore selettivo del fattore Xa, nel ridurre le complicanze tromboemboliche e la mortalità in pazienti con trombosi venosa superficiale acuta degli arti inferiori.

Sono stati inclusi nello studio pazienti ospedalizzati o non ospedalizzati, di età  $\geq 18$  anni con trombosi venosa superficiale acuta e sintomatica agli arti inferiori di almeno 5 cm, confermata ecograficamente.

I criteri di esclusione sono stati: insorgenza dei sintomi da più di 3 settimane, trattamento antitumorale nei precedenti 6 mesi, presenza di trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi venosa superficiale associata a scleroterapia o a catetere intravenoso o localizzato entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale; storia di trombosi venosa superficiale nei precedenti 3 mesi o di trombosi venosa profonda o di embolia polmonare nei precedenti 6 mesi.

Sono stati esclusi anche i pazienti che avevano assunto antitrombotici (eccetto aspirina a dosi  $\leq 325$  mg/die) per  $>48$  ore o FANS per  $>72$  ore per il trattamento di episodi ricorrenti di trombosi venosa superficiale o se candidati a legatura della giunzione safeno-femorale o *stripping* delle vene varicose.

Ulteriori criteri di esclusione sono stati: gravidanza o metodo di contraccezione non affidabile in donne in età fertile, interventi di chirurgia maggiore nei 3 mesi precedenti e condizioni predisponenti ad eventi emorragici, come danno epatico, clearance della creatinina  $<30$  ml/min e conta piastrinica  $<100.000/\text{mm}^3$ .

Tra marzo 2007 e maggio 2009 3.200 pazienti sono stati randomizzati a ricevere fondaparinux 2,5 mg/die o placebo per via sottocutanea per 45 giorni. Le visite di *follow-up* sono state effettuate ai giorni  $10\pm 2$ ,  $30\pm 2$ ,  $45\pm 2$  e  $75\pm 2$ . Non è stata prevista l'esecuzione routinaria di un'ecografia durante il periodo di *follow-up*.

L'*outcome* primario di efficacia è stato un composito di mortalità da tutte le cause, embolia polmonare sintomatica, trombosi venosa profonda sintomatica o estensione sintomatica alla giunzione safeno-femorale o recidiva sintomatica della trombosi venosa superficiale fino al giorno 47.

L'*outcome* secondario di efficacia è stato un composito degli obiettivi primari di efficacia fino al giorno 77 e dei seguenti obiettivi fino al giorno 47 e 77: ogni obiettivo primario di efficacia ed un composito di embolia polmonare sintomatica o trombosi venosa profonda ed intervento chirurgico per trombosi venosa superficiale.

L'*outcome* primario di sicurezza è stato il sanguinamento maggiore. Altri obiettivi di sicurezza sono stati sanguinamento clinicamente rilevante non maggiore, minore e totale ed eventi di tromboembolismo arterioso.

L'*outcome* primario di efficacia è stato raggiunto in 13 dei 1.502 soggetti (0,9%) del braccio trattato con fondaparinux e in 88 dei 1.500 (5,9%) del braccio placebo (riduzione del rischio relativo con fondaparinux 85%; IC 95% 74-92;  $p < 0,001$ ).

L'incidenza di ciascun *outcome* primario di efficacia si è ridotta significativamente nel gruppo trattato con fondaparinux rispetto a placebo, ad eccezione della mortalità che è risultata identica nei due gruppi (0,1%). Il rischio di embolia polmonare o di trombosi venosa profonda si è ridotto

dell'85% nel gruppo randomizzato a fondaparinux rispetto a placebo (0,2% versus 1,3%; 50-95;  $p < 0,001$ ). Tutti i risultati di efficacia sono stati osservati anche al giorno 77.

In 88 pazienti è stato necessario effettuare un trattamento per prevenire un'embolia polmonare o una trombosi venosa profonda. Un maggior numero di pazienti del gruppo placebo (3,5% versus 0,5) è stato sottoposto ad intervento chirurgico per trombosi venosa superficiale, compresa la legatura della giunzione safeno-femorale, fino al giorno 77.

Entro il giorno 47, il sanguinamento maggiore si è verificato in un solo paziente per ciascun gruppo. La frequenza di sanguinamento clinicamente rilevante non maggiore, minore e totale e di complicazioni tromboemboliche arteriose non variava significativamente nei due gruppi.

L'incidenza di eventi avversi gravi è stata dello 0,7% nel gruppo randomizzato a fondaparinux e dell'1,1% nel gruppo placebo. L'unico evento avverso grave riportato in più di un paziente in entrambi i gruppi è stata la malattia coronarica, riportata in 2 pazienti del gruppo placebo (0,1%). Nessun episodio di trombocitopenia è stato segnalato nel gruppo trattato con fondaparinux.

Il trattamento con fondaparinux alla dose di 2,5 mg/die per 45 giorni si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di complicanze tromboemboliche nei pazienti affetti da trombosi venosa superficiale sintomatica degli arti inferiori e non correlato ad un aumento del rischio di eventi avversi gravi.

Un limite dello studio è rappresentato dalla difficoltà ad applicarne i risultati alla pratica clinica. Infatti, tutti i pazienti dello studio hanno eseguito un test ecografico sia per confermare la diagnosi di trombosi venosa superficiale, sia per escludere la presenza di trombosi venosa profonda. Tuttavia, tale procedura potrebbe aiutare i medici a evitare trattamenti inutili e a scegliere la terapia più appropriata in caso di trombosi venosa profonda.

Il regime terapeutico di 45 giorni con somministrazione sottocutanea potrebbe essere poco pratico, anche se è stata registrata un'aderenza al trattamento del 90%. Non sono tuttavia stati formalmente valutati gli effetti del trattamento sulla qualità della vita.

Infine, il rapporto costo/efficacia del trattamento dovrà essere valutato per ciascun Paese a seconda del costo diretto del farmaco e delle procedure diagnostiche e terapeutiche normalmente utilizzate quando il fondaparinux non viene utilizzato.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla GlaxoSmithKline. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi per rimborso spese, collaborazioni e grant da alcune aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** fondaparinux, trombosi venosa superficiale, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Decousus H et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010; 363:1222-32.

### Cilostazolo per la prevenzione dello stroke secondario: un RCT in doppio cieco di non inferiorità versus aspirina (*Cilostazol Stroke Prevention Study 2, CSPS 2*)

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Trial randomizzati e metanalisi hanno dimostrato l'efficacia di farmaci antiaggreganti piastrinici nella prevenzione secondaria dopo uno stroke ischemico.

Cilostazolo, antiaggregante che inibisce la fosfodiesterasi 3, è raccomandato dalle linee guida internazionali TASC II come farmaco di prima scelta per il trattamento della claudicatio

intermittens. In Giappone, è impiegato per la prevenzione secondaria dell'infarto cerebrale ed è inserito nelle linee guida giapponesi per il trattamento dello stroke\*.

Il CSPS 2 è stato disegnato per stabilire la non inferiorità di cilostazolo rispetto ad aspirina nella prevenzione dello stroke e confrontare efficacia e sicurezza dei 2 farmaci nei pazienti con stroke ischemico non cardioembolico.

I pazienti, arruolati in Giappone nel periodo dicembre 2003-ottobre 2006, sono stati trattati tra dicembre 2003 e dicembre 2008.

I criteri di inclusione erano: infarto cerebrale non cardioembolico (classificazione NINDS-III) nelle 26 settimane precedenti, confermato da TAC o RMN; stabilizzazione clinica prima della randomizzazione; età compresa tra 20 e 79 anni.

I criteri di esclusione comprendevano: controindicazioni al trattamento con un antiaggregante piastrinico, tra cui aumento del rischio di sanguinamento, insufficienza cardiaca congestizia ed ulcera peptica; patologie ematologiche, epatiche, renali o cardiache associate a cardioembolismo; angioplastica transluminale percutanea o rivascolarizzazione pregresse o programmate per il trattamento dell'infarto cerebrale; assunzione di una tienopiridina o di qualsiasi altro farmaco in fase di sperimentazione; non è stata inoltre permessa l'assunzione concomitante di farmaci antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti, trombolitici, antinfiammatori non steroidei ed inibitori degli effetti dell'aspirina.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere cilostazolo 100mg/bid od aspirina 81mg/die e valutati al basale, alla 12<sup>a</sup> settimana e poi ogni 24 settimane fino alla fine dello studio. Ad ogni visita sono stati effettuati esami ematochimici, rilevata la pressione arteriosa ed eseguito un elettrocardiogramma.

Il trattamento è stato continuato per un minimo di un anno e un massimo di 5 anni.

L'*end point* primario era la prima insorgenza di stroke (ricidiva di infarto cerebrale, emorragia cerebrale o emorragia subaracnoidea).

Gli *end point* secondari erano: prima recidiva di infarto cerebrale, eventi ischemici cerebrovascolari tra cui infarto cerebrale o attacco ischemico transitorio (TIA), mortalità per qualsiasi causa e un composito di infarto cerebrale, emorragia cerebrale o emorragia subaracnoidea, TIA, angina pectoris, infarto miocardico, insufficienza cardiaca o emorragia richiedente un ricovero ospedaliero (escluse emorragia cerebrale ed emorragia subaracnoidea).

Sono stati registrati tutti gli eventi avversi, includendo nell'analisi anche quelli insorti entro 10 giorni dalla sospensione o il completamento del trattamento. Il *follow-up* degli eventi avversi fatali è stato proseguito per 38 giorni dopo il completamento o l'interruzione del trattamento. Il tasso degli eventi emorragici (emorragia cerebrale, emorragia subaracnoidea o emorragia richiedente il ricovero ospedaliero) è stato analizzato per valutare la sicurezza del farmaco.

Dei 2.757 pazienti arruolati nello studio, sono stati inclusi nell'analisi 2.672 (1.337 randomizzati a cilostazolo e 1.335 ad aspirina). Dei pazienti inclusi nell'analisi, il 34% nel gruppo cilostazolo e il 25% nel gruppo aspirina hanno interrotto l'assunzione del farmaco durante il periodo di trattamento (per reazioni avverse, ritiro del consenso informato o questioni relative al ricercatore) e 2 pazienti per gruppo sono stati persi al follow-up dopo il termine del trattamento.

La durata media del *follow-up* è stata di 29 mesi (range: 1-59 mesi). I due gruppi di trattamento presentavano le stesse caratteristiche demografiche e cliniche al basale.

Nel gruppo trattato con aspirina era significativamente più alta la percentuale di pazienti in trattamento contemporaneo con farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti rispetto al gruppo randomizzato a cilostazolo. La percentuale di pazienti che assumeva statine ed antidiabetici era più alta nel gruppo trattato con aspirina, ma le differenze non erano significative.

L'end point primario si è verificato ad un tasso annuo superiore nel gruppo aspirina rispetto al gruppo cilostazolo; cilostazolo ha ridotto il rischio di stroke del 25,7% rispetto ad aspirina, dimostrandosi non inferiore ad aspirina per la prevenzione di stroke; inoltre poiché il valore di  $p$  per l'analisi primaria ( $p=0,0357$ ) è risultato inferiore al livello di significatività aggiustato per il test di superiorità ( $p=0,0471$ ), cilostazolo è sembrato addirittura superiore ad aspirina.

Nell'analisi dei sottotipi di stroke, cilostazolo era associato ad una riduzione del rischio relativo del 32% di stroke aterotrombotico e del 24,8% di stroke lacunare rispetto ad aspirina, anche se la differenza tra i 2 farmaci non era significativa.

L'analisi di tipo *intention to treat* dell'end point primario condotta su 1.379 pazienti trattati con cilostazolo e 1.378 con aspirina, ha confermato questi risultati (HR 0,749; IC 95% 0,568-0,988;  $p=0,0404$ ).

Nell'analisi degli end point secondari, l'end point composito si è verificato in un numero significativamente inferiore di pazienti trattati con cilostazolo rispetto al gruppo aspirina, con una riduzione del rischio di questi eventi del 20,1% rispetto ad aspirina. Per gli altri end point secondari non sono state rilevate differenze significative.

Gli eventi emorragici si sono verificati in un numero significativamente inferiore di pazienti trattati con cilostazolo rispetto al gruppo aspirina, con una riduzione del rischio di questi eventi del 54,2%. Gli eventi emorragici si sono registrati più frequentemente nei trattati con aspirina rispetto ai trattati con cilostazolo sia per il composito di emorragia cerebrale sintomatica, emorragia intraventricolare, emorragia talamica, emorragia del putamen ed emorragia cerebellare (27 versus 8,  $p=0,0027$ ), che per emorragia gastrointestinale che ha richiesto il ricovero (21 versus 8,  $p=0,0257$ ).

Nel complesso, gli eventi avversi emorragici si sono verificati in 161 pazienti (12%) trattati con cilostazolo e 240 (18%) trattati con aspirina.

Tuttavia, diversi eventi avversi non emorragici sono risultati significativamente più comuni nel gruppo randomizzato a cilostazolo: cefalea, diarrea, cardiopalmo, vertigini e tachicardia; 267 pazienti (20%) del gruppo cilostazolo e 166 (12%) del gruppo aspirina hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse al farmaco: 37 pazienti (3%) in ciascun gruppo di trattamento ha avuto gravi eventi avversi cardiaci, tra cui angina pectoris, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, aritmie ed altri, senza differenze significative. Gli eventi cardiaci hanno provocato il decesso di 4 pazienti nel gruppo randomizzato a cilostazolo e di 2 pazienti nel gruppo trattato con aspirina.

I risultati del CSPS 2 suggeriscono che cilostazolo possa essere impiegato per la prevenzione dello stroke in pazienti asiatici con stroke non cardioembolico, in grado di tollerare un trattamento a lungo termine con questo farmaco e con aumentato rischio di emorragia.

Un commento allo studio, oltre a rilevare il possibile paradosso di un antiaggregante che riduce contemporaneamente, rispetto ad aspirina, il rischio di stroke e di emorragia, ne sottolinea i limiti, che possono essere così riassunti: 1) l'inclusione di soggetti unicamente di etnia asiatica rimanda alle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci antiaggreganti piastrinici presenti nelle diverse etnie e rende le conclusioni valide solamente per l'etnia presa in esame; 2) il disegno dello studio è di non inferiorità e quindi non adeguato a dimostrare la superiorità di cilostazolo rispetto ad aspirina; 3) l'inclusione di soggetti solamente con stroke non severo non chiarisce l'applicabilità dei risultati a pazienti con stroke severo; 4) il costo di cilostazolo è significativamente più elevato rispetto all'aspirina.

Questi limiti fanno sì che i risultati, seppur interessanti, del CSPS 2 necessitino di una validazione tramite studi condotti su popolazioni più ampie ed eterogenee .

*\*In Italia cilostazolo è indicato per aumentare la distanza percorsa a piedi senza dolore e la distanza massima in pazienti con claudicatio intermittens, senza dolore a riposo e senza necrosi dei tessuti periferici (arteriopatia periferica – classe Fontaine II)*

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato da Otsuka Pharmaceutical. Gli autori dello studio ed un autore del commento dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** cilostazolo, aspirina, prevenzione, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Shinohara Y et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; 9 :959-68.

Kumbhani DJ, Bhatt DL. Secondary prevention of stroke: can we do better than aspirin?. *Lancet Neurol* 2010; 9: 942-3.

### Uso di paracetamolo nella prima infanzia e sviluppo di asma: il Melbourne Atopy Cohort Study

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Il paracetamolo è il più comune analgesico utilizzato nei bambini. Alcune evidenze suggeriscono che l'assunzione di paracetamolo nella prima infanzia possa causare l'insorgenza di asma, eczema e rinite allergica.

Il più grande studio che ha valutato questa associazione è l'International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC), di fase III, in cui sono stati inclusi i dati di 72 paesi (*Beasley R et al. Lancet* 2008; 372: 1039-48; *vedi SIF-Farmaci in Evidenza n. 65 del 15-09-2010*). Nello studio, l'esposizione a paracetamolo nel primo anno di vita è risultata associata ad un aumento del rischio di sviluppare asma all'età di 6-7 anni (OR aggiustato 1,46; IC 95% 1,36-1,56), rinite allergica (1,48; 1,38-1,60) ed eczema (1,35; 1,26-1,45). Tuttavia, tali risultati potevano essere gravati da un fattore di confondimento, rappresentato dalle infezioni respiratorie e da *recall bias*, in quanto la valutazione dell'outcome e dell'esposizione di paracetamolo nel primo anno di vita è stata effettuata quando il bambino aveva 7 anni.

Nel Melbourne Atopy Cohort Study, è stato valutato se, in una coorte di bambini a rischio di sviluppare patologie atopiche, l'esposizione a paracetamolo durante l'infanzia ha influenzato la successiva insorgenza di asma e di malattie allergiche in base all'indicazione d'uso.

Sono stati reclutati 620 bambini prima della nascita, tra il 1990 e il 1994, a Melbourne, in Australia. I bambini sono stati inclusi se almeno uno dei parenti di primo grado era affetto da eczema, asma, rinite allergica o allergia severa al cibo. Dopo la nascita del bambino, è stata effettuata un'intervista telefonica ai genitori ogni 4 settimane fino all'età di 64 settimane e poi a 78 settimane e a 2 anni (per un totale di 18 volte). Nell'intervista è stata riportata l'insorgenza di qualsiasi malattia, oltre all'esposizione a cibi o farmaci. Per ogni esposizione al paracetamolo sono stati registrati il numero di episodi, i giorni di terapia e il motivo della somministrazione. Tra i 3 e i 7 anni è stata eseguita un'intervista telefonica annuale.

Un prick test con estratti allergenici (latte di mucca, albume, arachidi, acari della polvere, graminacee e pelo di gatto) è stato effettuato a 6, 12 e 24 mesi.

Per ogni bambino è stato registrato il numero di giorni di esposizione al paracetamolo (incluso tutte le preparazioni a base di paracetamolo, a prescindere dalla dose e dalla frequenza per giorno) entro i primi 2 anni di vita per un massimo di 730 (2×365) "giorni totali" di utilizzo di paracetamolo. Le indicazioni per cui il paracetamolo è stato utilizzato in ciascun episodio per ogni bambino sono state: sintomi del tratto respiratorio inferiore, eczema/allergia, sintomi del tratto respiratorio superiore e malattie non respiratorie. Sono stati raccolti i dati sui contatti con il medico

per 4 diversi tipi di infezione (otite media, infezione del tratto respiratorio superiore, bronchite e gastroenterite) nei primi 2 anni di vita, a prescindere dal trattamento con paracetamolo.

Le definizioni degli outcome sono state basate su quanto riportato dai genitori nelle interviste telefoniche quando i bambini avevano 6-7 anni. L'outcome primario era rappresentato dall'asma corrente definita come  $\geq 1$  attacco di asma diagnosticato dal medico nei precedenti 12 mesi. L'eczema corrente è stato definito come  $\geq 1$  episodio di eczema diagnosticato dal medico nei precedenti 12 mesi. La rinite allergica è stata definita come  $\geq 1$  episodio di rinorrea o congestione nasale, in assenza di infezione del tratto respiratorio superiore, nei precedenti 12 mesi, attribuito a rinite allergica (febbre da fieno) e trattato con un antistaminico e/o uno steroide nasale.

Per quanto riguarda gli outcome nei primi 2 anni di vita, l'eczema infantile era rappresentato da un eczema o un rash trattato con una preparazione topica di steroidi (escluso il rash a livello del cuoio capelluto o della regione del pannolino). L'asma infantile era considerato una condizione simil-asmatica prima dei 2 anni.

I risultati sono stati aggiustati per potenziali fattori di confondimento (sesso, anamnesi familiare positiva per asma o eczema, presenza di fratelli più grandi al momento della nascita) e per la frequenza di contatti medici per infezioni (otite media, infezioni del tratto respiratorio superiore, bronchite e gastroenterite). Infine, l'analisi è stata ristretta ad ogni specifica indicazione per cui è stato utilizzato il paracetamolo.

Su 620 bambini inclusi nello studio, 575 (92,7%) sono stati seguiti fino a 2 anni e 495 (79,8%) hanno completato il follow-up a 6-7 anni. Quasi tutti (97%) hanno ricevuto un trattamento con paracetamolo durante i primi 2 anni di vita. L'età mediana della prima esposizione era pari a 12 settimane, mentre il numero totale mediano di giorni di esposizione era 17.

Nella maggior parte dei casi (537), i bambini sono stati trattati con paracetamolo per una patologia non respiratoria. La seconda indicazione più frequente era rappresentata dalle infezioni del tratto respiratorio superiore.

L'incidenza cumulativa di eczema fino a 2 anni di età era pari a 45,9%. A 6-7 anni, il 29,9% dei bambini era affetto da asma corrente, il 23,6% da rinite allergica e il 31,8% da eczema. Il prick test è stato effettuato in 445 bambini a 2 anni e il 30,3% ha manifestato una reazione a  $\geq 1$  allergene.

Il numero totale di giorni di terapia con paracetamolo nei primi 2 anni di vita era lievemente superiore nei bambini che avevano in atto una patologia asmatica o rinite allergica. Un numero superiore di giorni di esposizione a paracetamolo (per tutte le cause) risultava associato ad un aumento del rischio di asma nei bambini (OR 1,18; 1-1,39). È stata riscontrata anche un'associazione con rinite allergica ed asma infantile, ma senza chiare evidenze di correlazione con eczema o positività al prick test a 2 anni.

Anche dopo aggiustamento sono stati osservati gli stessi risultati. Tuttavia, l'aggiustamento per la frequenza di contatti medici per infezioni, soprattutto del tratto respiratorio, ha attenuato la forza dell'associazione con l'asma. Non sono state riscontrate evidenze di associazione tra uso di paracetamolo per patologie non respiratorie e rischio di allergie.

L'impiego di paracetamolo per i sintomi del tratto respiratorio inferiore era fortemente associato ad aumento del rischio di asma nei bambini (OR 1,49; 1,25-1,78). Il 43% (104/244) dei bambini affetti da sintomi del tratto respiratorio inferiore aveva ricevuto almeno un giorno di terapia con paracetamolo per questa indicazione. Limitando l'analisi a questo sottogruppo, è stata osservata un'evidenza minima di associazione tra qualsiasi utilizzo (1,16; 0,68-1,98) o uso frequente (1,12; 0,91-1,38) di paracetamolo ed aumento del rischio di asma.

L'uso di paracetamolo per i sintomi del tratto respiratorio superiore era associato ad aumento del rischio di asma (1,20; 1,05-1,38). Solo il 2,4% dei bambini non ha sviluppato sintomi a livello del tratto respiratorio superiore entro i primi 2 anni di vita. Il numero di eventi in cui si sono manifestati sintomi del tratto respiratorio superiore era fortemente correlato ad aumento del rischio di asma

(35%; 14-61%). Quando aggiustato per il numero di eventi, l'evidenza di un'associazione è risultata notevolmente attenuata (1,10; 0,95-1,28).

L'uso di paracetamolo non è risultato essere un fattore di rischio indipendente di asma, pur non potendo escludere del tutto una debole associazione.

I limiti dello studio consistono nel disegno osservazionale, che ha reso difficile la distinzione tra l'effetto dell'uso di paracetamolo e quello delle infezioni del tratto respiratorio, nell'impossibilità ad effettuare una valutazione medica dell'asma e ad eseguire un prick test di routine all'età di 6-7 anni (per valutare se il paracetamolo assunto durante la prima infanzia influenzasse il rischio di atopia negli anni successivi).

Infine, non è stata valutata la possibile associazione tra esposizione a paracetamolo durante la gravidanza o dopo i 2 anni di vita e rischio di sviluppare asma.

In bambini con anamnesi familiare positiva per allergie, non è stata osservata un'associazione tra uso di paracetamolo nella prima infanzia e rischio di sviluppare successivamente patologie allergiche dopo aggiustamento per le infezioni del tratto respiratorio o quando l'uso del paracetamolo è stato ristretto ad infezioni non respiratorie.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno ricevuto grant da parte di ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** paracetamolo, asma, studio di coorte.

#### Riferimento bibliografico

Lowe AJ et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4616 doi: 10.1136/bmj.c4616.

### Effetto della prevenzione con beta-bloccanti, di un trattamento comportamentale specifico o della loro associazione sui risultati di una terapia acuta ottimizzata dell'emicrania ricorrente

A cura del Dott. Francesco Salvo

L'emicrania è una patologia che colpisce il 14% delle donne ed il 6% degli uomini, e circa un terzo di questi pazienti soffre di attacchi ricorrenti ( $\geq 3$  attacchi al mese). Nonostante il trattamento dell'emicrania sia di frequente effettuato in medicina di base, la sua gestione è spesso problematica.

Il Treatment of Severe Migraine trial è stato condotto per comprendere se l'aggiunta di una terapia farmacologica preventiva (beta-bloccanti), una terapia comportamentale o la loro associazione al trattamento acuto ottimizzato possa migliorare gli esiti della gestione di attacchi frequenti di emicrania.

I criteri di inclusione prevedevano: età 18-65 anni, emicrania (con o senza aurea) diagnosticata in accordo ai criteri di classificazione internazionali in due visite mediche, diario clinico che riportava almeno 3 attacchi di emicrania con disabilità per almeno 30 giorni.

I criteri di esclusione prevedevano: riscontro di un probabile abuso di farmaci contro l'emicrania, sindromi dolorose diverse dall'emicrania, presenza di cefalea per più di 20 giorni al mese, controindicazione o ipersensibilità ai farmaci in studio, uso corrente di farmaci per l'emicrania, trattamento psicologico, patologie psichiatriche con necessità di trattamento immediato, incapacità a leggere e comprendere il materiale informativo dello studio, donne in gravidanza od allattamento o non disposte ad utilizzare metodi contraccettivi.

Lo studio prevedeva una fase di run-in di 5 settimane in cui i pazienti erano sottoposti a trattamento ottimizzato acuto dell'emicrania. I pazienti che continuavano a rispondere ai criteri di severità degli attacchi, sono stati randomizzati a ricevere beta-bloccanti, placebo, trattamento comportamentale + beta-bloccanti e trattamento comportamentale + placebo.

Il trattamento ottimizzato previsto consisteva in un triptano (rizatriptan o sumatriptan) e FANS (ibuprofene) o antiemetici (metoclopramide) al bisogno; era permesso anche l'uso di cortisonici.

I pazienti che entravano nella fase randomizzata (durata 16 mesi) ricevevano placebo o 60 mg/die di propranololo long acting che veniva poi incrementato a 180 mg/die alla 12<sup>a</sup> settimana, se tollerato. I pazienti che non tolleravano almeno 120 mg di propranololo ricevevano nadololo 40 mg/die (aumentato in seguito a 80 mg/die). Nella fase di valutazione, era permesso un ulteriore incremento a 240 mg/die di propranololo o 120 mg/die di nadololo.

I pazienti sottoposti a trattamento comportamentale ricevevano un libretto di istruzioni e 10 lezioni audio in cui veniva spiegato, oltre alla fisiopatologia dell'emicrania, come affrontare al meglio gli attacchi di emicrania (es, esercizi di relax, stretching muscolare, respirazione profonda) con particolare enfasi verso il rilassamento muscolare progressivo.

L'*outcome* primario era dato dalle modifiche degli attacchi di emicrania in 30 giorni.

Gli *outcome* secondari comprendevano le variazioni degli attacchi di emicrania a 30 giorni e l'impatto sulla qualità della vita mediante l'utilizzo di specifici score.

Dei 1.382 pazienti potenzialmente eleggibili, 232 (79% donne) sono entrati nella fase randomizzata dello studio. In media, sono stati registrati 5,5 attacchi e 8,5 giorni su 30 con emicrania.

L'analisi dei dati ha mostrato un effetto significativo del tempo ( $p < 0,001$ ) ed una interazione fra trattamento e durata dello studio ( $p$  almeno  $< 0,05$ ) in tutti e 3 gli outcome, indicando inoltre una differenza significativa tra i diversi gruppi dello studio.

Dopo 10 mesi dall'inclusione, in tutti i gruppi la gestione dell'emicrania ha dato risultati clinicamente significativi. Ciononostante, soltanto la combinazione di trattamento a base di beta-bloccanti e terapia comportamentale si è dimostrata efficace nell'aumentare gli effetti positivi della terapia ottimale per gli attacchi acuti. Dopo 10 mesi, il 77% dei pazienti inclusi in questo gruppo ha infatti mostrato miglioramenti clinicamente significativi dell'emicrania (riduzione di almeno il 50% degli attacchi) e la differenza era statisticamente significativa rispetto agli altri gruppi ( $p < 0,001$ ), che invece non riportavano per nessuno degli outcome differenze significative.

Tra i 208 pazienti che hanno completato la prima fase di aumento del dosaggio dei farmaci, il 49% dei soggetti randomizzati a beta-bloccanti ed il 41% dei pazienti a placebo ha manifestato almeno una reazione avversa ( $p = 0,23$ ). Dopo 5 mesi di trattamento, solo il 20% dei pazienti trattati con beta-bloccanti ed il 10% dei pazienti randomizzati a placebo ha manifestato almeno una reazione avversa ( $p = 0,08$ ).

Soltanto la combinazione di beta-bloccanti e di terapia comportamentale migliora gli *outcome* in pazienti già in terapia ottimale per gli attacchi acuti di emicrania.

La combinazione di trattamento preventivo e comportamentale potrebbe essere un metodo promettente per migliorare gli *outcome* e possibilmente per ridurre la progressione dell'emicrania e i segni di neurodegenerazione riscontrati nei soggetti affetti da emicrania ricorrente.

I risultati dello studio sono necessariamente circoscritti al trattamento preventivo utilizzato e non possono essere generalizzati ai pazienti con cefalea da abuso di farmaci o con sindromi dolorose concomitanti, che rientravano tra i criteri di esclusione.

L'editoriale di accompagnamento allo studio, pur sottolineandone l'importanza perchè indaga su possibili alternative, non solo farmacologiche, da perseguire nella gestione degli attacchi di

emicrania, rileva la difficoltà ad interpretarne i risultati, in quanto non tutti gli outcome ed i termini utilizzati sono stati sufficientemente illustrati.

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato finanziato dal N. I. H. Gli autori hanno svolto attività di consulenza e ricerca per differenti industrie farmaceutiche.

**Parole chiave:** beta bloccanti, emicrania, RCT.

#### Riferenti bibliografici

Holroyd KA et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4871. doi:10.1136/bmj.c4871.

Dodick DW. Prevention of migraine. *BMJ* 2010; 341:c5229. doi: 10.1136/bmj.c5229.

### Effetto di glucosamina, condroitina o placebo in pazienti con osteoartrosi dell'anca o del ginocchio: i risultati di una network metanalisi

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'osteartrosi dell'anca o del ginocchio è una condizione cronica prevalentemente trattata con analgesici e FANS, che però possono determinare effetti avversi cardiovascolari e gastrointestinali, soprattutto in seguito ad uso prolungato.

Negli ultimi 10 anni, i costituenti della cartilagine condroitina e glucosamina sono stati sempre più raccomandati dalle linee guida, prescritti da medici di medicina generale e reumatologi e utilizzati dai pazienti come OTC per modificare il decorso clinico e radiologico dell'osteartrosi.

Tuttavia, i risultati degli studi randomizzati sull'efficacia di condroitina e glucosamina sono conflittuali: quelli che hanno riportato importanti effetti sul dolore articolare sono stati spesso inficiati da una bassa qualità e da campioni di piccole dimensioni, mentre quelli più ampi e metodologicamente corretti hanno spesso evidenziato effetti modesti o nulli.

Il presente studio si propone, mediante una revisione sistematica con *network metanalisi*, di determinare l'effetto di glucosamina, condroitina o della loro associazione sul dolore articolare e sulla progressione radiologica dell'osteartrosi dell'anca o del ginocchio.

È stata effettuata una ricerca su Cochrane Controlled Trials Register, Medline Embase e CINAHL (fino a giugno 2010) utilizzando termini correlati all'osteartrosi; ulteriori dati sono stati ricavati attraverso Science Citation Index (1981-2008), atti di congressi, libri di testo, bibliografie degli articoli ottenuti e contattando esperti del settore.

Sono stati inclusi gli studi randomizzati con una media di almeno 100 pazienti con osteartrosi del ginocchio o dell'anca per gruppo, che hanno confrontato condroitina solfato, glucosamina solfato, glucosamina cloridrato o la combinazione di due di questi verso placebo o che hanno fatto confronti testa a testa.

L'*outcome* primario è stato l'intensità assoluta del dolore riportata in una delle 9 finestre temporali considerate (organizzate in trimestri: fino a 3 mesi, 6, 9, 12, 15, 18, 21 e  $\geq 22$  mesi).

*Outcome* secondari sono stati: differenza rispetto al basale nello spazio articolare minimo alla fine del trattamento all'esame radiografico, numero di soggetti ritirati o che hanno abbandonato lo studio a causa di un evento avverso e numero di pazienti che hanno manifestato un evento avverso.

Per consentire l'interpretazione intuitiva degli effetti aggregati, è stata usata una scala visiva analogica di 10 cm sulla base di un pool mediano di deviazioni standard di 2,5 cm riscontrato su

larga scala negli studi sull'osteoartrite che hanno valutato il dolore usando una scala analogica visiva di 10 cm.

Nei 10 trial che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, sono stati reclutati 3.803 pazienti sottoposti a trattamento attivo o placebo. Cinque studi (1.104 pazienti randomizzati) hanno confrontato glucosamina solfato rispetto a placebo. In un altro studio controllato verso placebo (205 pazienti), si è reso necessario il passaggio da glucosamina solfato a glucosamina cloridrato, dopo che l'80% dei pazienti era stato trattato con glucosamina solfato perché il produttore di questa formulazione aveva rifiutato di fornire il placebo. Tre studi (1.229 pazienti) confrontavano condroitina solfato con placebo e uno studio (1.265 pazienti) confrontava con placebo glucosamina cloridrato, condroitina solfato e la loro associazione.

L'età media dei pazienti era di 58-66 anni (mediana 62) e la percentuale di donne variava dal 27% all'86% (mediana 68%). La durata media dei sintomi variava da un minimo di 6 mesi a >10 anni. Tutti i trattamenti sono stati somministrati in giorni consecutivi in tutti i trial. La durata del follow-up variava da uno a 36 mesi e il numero di visite durante il follow-up variava da una a 12. Sulla scala analogica visiva la differenza complessiva in termini di intensità del dolore rispetto a placebo è stata -0,4 cm (da -0,7 a -0,1 cm) per glucosamina, -0,3 centimetri (da -0,7 a 0,0 cm) per condroitina e -0,5 cm (da -0,9 a 0,0 cm) per l'associazione.

Considerando i 6 studi che hanno riportato il restringimento dello spazio articolare, alla fine del periodo di trattamento sono stati riscontrati effetti minimi per tutti i preparati rispetto a placebo. La differenza è stata di -0,2mm (da -0,3 a 0,0 mm) per glucosamina, -0,1 mm (da -0,3 a 0,1 mm) per condroitina e 0,0 millimetri (da -0,2 a 0,2 mm) per l'associazione.

Cinque studi hanno riportato gli eventi avversi, tutti gli studi hanno segnalato ritiri o abbandoni a causa di eventi avversi e 3 trial hanno segnalato eventi avversi gravi. Gli odds ratio relativi agli eventi avversi rispetto al placebo sono stati 0,94 (0,59-1,47) per glucosamina e 0,99 (0,49-2,00) per condroitina, mentre non erano disponibili dati sugli eventi avversi relativi alla loro associazione. Gli odds ratio per ritiri o abbandoni a causa di eventi avversi sono stati 0,99 (0,61-1,50) per glucosamina, 0,92 (0,56-1,51) per condroitina e 0,90 (0,43 a 1,85) per l'associazione.

Rispetto a placebo, condroitina, glucosamina e la loro associazione non hanno un effetto clinicamente rilevante sul dolore articolare o sulla riduzione dello spazio articolare nei pazienti con osteoartrite dell'anca o del ginocchio.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato dallo Swiss National Science Foundation's National Research Program 53 on musculoskeletal health.

**Parole chiave:** condroitina, glucosamina, osteoartrite, network metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Wandel S et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. BMJ 2010; 341:c4675. doi:10.1136/bmj.c4675.

### Vaccinazione contro il Papillomavirus umano: un'analisi dei medici statunitensi a 18 mesi dalla commercializzazione del vaccino

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Attualmente negli USA circa 20 milioni di persone hanno contratto il Papillomavirus umano (HPV). Negli Stati Uniti nel luglio 2006 è stato commercializzato un vaccino tetravalente (ceppi 6,

11, 16, 18) approvato per pazienti di sesso femminile di età compresa tra i 9 e i 26 anni, mentre nell'ottobre 2009 è stato introdotto in commercio un vaccino bivalente (ceppi 16, 18) e quello tetravalente è stato approvato per pazienti di sesso maschile.

La vaccinazione contro il Papillomavirus umano è raccomandata per le ragazze tra 11-12 anni di età e per quelle non ancora immunizzate di 13-26 anni\*. La scelta di vaccinare le ragazze di 11-12 anni di età si basa sul fatto che i vaccini contro l'HPV non proteggono nei confronti delle tipologie di virus a cui le donne sono già state esposte e la vaccinazione a quest'età, piuttosto che ad una maggiore, aumenta la possibilità che l'immunizzazione possa avvenire prima di qualsiasi attività sessuale.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare, in una rete nazionale rappresentativa di pediatri e di medici di medicina generale (MMG), la predisposizione alla vaccinazione contro l'HPV, gli ostacoli alla stessa e i fattori che influenzano l'attitudine più o meno marcata dei medici a raccomandare la vaccinazione alle pazienti di 11-12 anni.

Lo studio è stato condotto dal *Vaccine Policy Collaborative Initiative*, un programma che coinvolge centri di prevenzione e di controllo della malattia, per valutare l'attitudine dei medici circa importanti temi relativi ai vaccini.

È stata costituita una rete nazionale di medici formata da pediatri e da MMG reclutati rispettivamente dall'*American Academy of Pediatrics* e dall'*American Academy of Family Physicians* a cui, tra gennaio e marzo 2008, è stato somministrato un questionario. Le caratteristiche demografiche, la pratica e le attitudini riguardanti temi di vaccinazione erano simili tra i medici coinvolti nella rete e alcuni casualmente selezionati dal database dell'*American Medical Association*.

I questionari sono stati sviluppati in base alla letteratura esistente e preventivamente esaminati da un gruppo di pediatri e MMG. Gli argomenti trattati sono stati l'attitudine dei medici alla vaccinazione e gli ostacoli esistenti nei confronti della stessa, entrambi valutati tramite una scala a 4 punti del tipo Likert.

I questionari sono stati compilati dall'81% dei pediatri (349 su 429) e dal 79% dei MMG (331 su 419). I pediatri sono stati più propensi, rispetto ai MMG, a partecipare ai programmi di vaccinazione per bambini e hanno riportato, tra i loro pazienti, un maggior numero di adolescenti. La maggior parte dei medici era ben informata circa i diversi aspetti dell'infezione da HPV, sebbene solo il 45% dei pediatri e il 58% dei MMG era a conoscenza che le verruche genitali sono provocate da ceppi di HPV differenti rispetto ai tipi responsabili del cancro della cervice. La maggior parte dei medici che hanno risposto al questionario era anche ben informata sulla vaccinazione contro l'HPV, sebbene solo il 69% dei MMG sapeva che il test di gravidanza non è richiesto prima di effettuare questa vaccinazione. Il 42% dei pediatri e il 54% dei MMG considerava necessario discutere il tema della sessualità prima di raccomandare la vaccinazione; solo pochi medici pensavano che la vaccinazione contro una malattia sessualmente trasmissibile incoraggiasse un precoce e rischioso comportamento sessuale tra le pazienti, sebbene quasi la metà degli intervistati avesse riferito che i genitori erano molto preoccupati circa questo argomento.

Gli ostacoli alla vaccinazione più frequentemente riscontrati sia dai pediatri che dai MMG erano di tipo economico, in relazione alla copertura assicurativa, al rimborso del vaccino e ai costi dello stesso. L'opposizione dei genitori alla vaccinazione contro l'HPV per ragioni morali o religiose è stata percepita dal 13% dei pediatri e dal 33% dei MMG. Sebbene il 32% dei pediatri e il 25% dei MMG ha percepito una preoccupazione da parte dei genitori circa la sicurezza del vaccino, solo raramente i medici intervistati hanno espresso una loro personale remora riguardo questa vaccinazione.

Nel complesso il 98% dei pediatri e l'88% dei MMG ha dichiarato che il vaccino contro l'HPV è stato somministrato nel loro studio ( $p < 0,001$ ).

Tra i medici che hanno somministrato il vaccino, l'atteggiamento a consigliarlo caldamente o meno era in relazione all'età delle pazienti. Per entrambe le tipologie di medici prese in considerazione la grande maggioranza raccomandava fortemente il vaccino per pazienti di età elevata. Per le pazienti di 11-12 anni, il 56% dei pediatri raccomandava caldamente il vaccino e il 38% lo raccomandava ma non caldamente, per i MMG le percentuali sono state rispettivamente 50% e 43%.

Nella prima discussione sul vaccino, il 25% dei pediatri e il 38% dei MMG ha affermato di parlare personalmente con la paziente adolescente e i genitori per almeno 5 minuti, in confronto lo stesso tempo è stato dichiarato per discutere della vaccinazione contro il tetano, la difterite e la pertosse solo dal 6% dei medici.

Durante la discussione sul vaccino, il 96% dei pediatri e il 94% dei MMG ha enfatizzato fortemente la prevenzione del cancro della cervice, in contrasto rispettivamente il 35% e il 34% ha enfatizzano fortemente la prevenzione delle verruche genitali nella paziente e il 9% e l'11% nel partner. L'8% dei pediatri e il 29% dei MMG ha riportato che almeno un quarto dei genitori delle pazienti di 11-12 anni ha rifiutato il vaccino ( $p < 0,01$ ), mentre rispettivamente il 45% e il 49% ha riferito che almeno un quarto dei genitori lo ha rinviato ( $p = 0,36$ ). Il rifiuto o il rinvio erano meno frequenti tra i genitori di pazienti dai 13 ai 15 anni di età. Tra le ragioni di rifiuto o rinvio le più comuni erano: vaccino troppo nuovo, adolescenti troppo giovani e un'assicurazione sanitaria che non copriva la vaccinazione.

I principali fattori responsabili di una vaccinazione non caldamente raccomandata per ragazze di 11-12 anni di età erano: la necessità di discutere la sessualità prima di raccomandare il vaccino, il tempo necessario per discutere della vaccinazione e i report di molti genitori che rifiutavano il vaccino per pazienti più giovani.

Ai medici è stato anche chiesto quale fosse stata la strategia da loro utilizzata per promuovere i richiami del vaccino per le pazienti che effettuavano la vaccinazione a tre dosi; dalle risposte è emerso che la maggior parte non utilizzava una strategia attiva per assicurare che tutte le pazienti ricevessero le tre dosi di vaccino, contribuendo a ritardare ulteriormente l'età a cui le pazienti risultano completamente immunizzate.

Questa indagine ha alcuni limiti: l'analisi è stata condotta su una rete nazionale di medici, quindi le attitudini dei medici coinvolti potrebbero non rispecchiare quelli dei medici non inclusi nella rete; lo studio ha valutato il comportamento riferito dai medici piuttosto che osservare l'attuale pratica di vaccinazione; non è noto come i medici abbiano riferito una forte raccomandazione alla vaccinazione ai pazienti e ai genitori, e le modalità potrebbero essere molto diverse tra i pediatri e i MMG. Infine, sono stati valutati solo due classi di medici sebbene altre figure, come gli ostetrici e i ginecologi possano praticare la vaccinazione alle pazienti, anche se è più probabile che ragazze adolescenti con età  $< 18$  anni vengano visitate dal pediatra o dal MMG rispetto ad altri specialisti.

Quasi la totalità dei pediatri e la grande maggioranza dei medici di famiglia ha iniziato ad usare il vaccino tetravalente contro l'HPV entro i 18 mesi dall'immissione in commercio. I medici indicano l'esistenza di ostacoli finanziari alla vaccinazione. Inoltre, essendo i medici più propensi a raccomandare caldamente il vaccino ad età maggiori e i genitori propensi a ritardare o rifiutare il vaccino se prospettato ad una giovane età, potrebbe essere necessario aumentare l'età di ricezione della prima dose, a dispetto delle raccomandazioni nazionali secondo le quali andrebbe effettuata a 11-12 anni. È anche probabile che siano necessarie strategie attive ed innovative per raggiungere alti livelli di copertura della terza dose di vaccino.

*\*In Italia il vaccino tetravalente contro il Papillomavirus è in commercio dal 20/09/2006 e il bivalente dal 20/09/2007; la campagna di vaccinazione gratuita è stata avviata nel 2008 identificando come target le ragazze appartenenti alla coorte di nascita del 1997 che avevano compiuto 11 anni dal 1° gennaio al 31 dicembre 2008.*

**Conflitto di interessi:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** vaccino contro HPV, medici di medicina generale (MMG)/pediatri, analisi.

**Riferimento bibliografico**

Daley MF et al. Human Papillomavirus vaccination practices: a survey of us physicians 18 month after licensure. Pediatrics 2010; 126: 425-33.

---

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) 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)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

---

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

**IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.**

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

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

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---