



Newsletter numero 72 del 15.01.2011

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

- **Effetto dell'assunzione quotidiana di aspirina sul rischio a lungo termine di morte per cancro: analisi dei dati individuali di pazienti arruolati in RCT**
- **Sicurezza comparativa degli analgesici in pazienti anziani affetti da artrosi**
- **Sicurezza comparativa degli oppioidi nel trattamento del dolore non neoplastico negli anziani**
- **Metoprololo versus amiodarone nella prevenzione della fibrillazione atriale dopo cardiocirurgia**
- **La terapia con statine non altera l'associazione esistente tra livelli ridotti di colesterolo-HDL ed aumento del rischio cardiovascolare: i risultati di una metanalisi**
- **Rivaroxaban orale per il tromboembolismo venoso sintomatico**
- **Antidepressivi e rischio di stroke emorragico: uno studio caso controllo nested**
- **Impiego ed interruzione della terapia ormonale sostitutiva in donne con infarto miocardico: i risultati di uno studio nazionale danese**
- **Terapia di mantenimento con rituximab per due anni in pazienti affetti da linfoma follicolare allo stadio avanzato responsivi a rituximab in associazione a chemioterapia: i risultati dello studio PRIMA (*Primary Rituximab and MAintenance*)**

Effetto dell'assunzione quotidiana di aspirina sul rischio a lungo termine di morte per cancro: analisi dei dati individuali di pazienti arruolati in RCT

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Diverse linee di evidenza suggeriscono che il trattamento a lungo termine con aspirina possa ridurre il rischio di alcuni tipi di cancro, in particolare dei tumori gastrointestinali. Studi osservazionali indicano che per ottenere una riduzione del rischio di cancro è necessario che l'aspirina sia usata per almeno 5 anni e che l'effetto dell'aspirina sul rischio di cancro coloretale nei follow-up dei RCT è maggiore per i pazienti con una durata di trattamento ≥ 5 anni.

In questo studio è stato valutato l'effetto dell'aspirina sul rischio di cancro fatale, analizzando i dati individuali dei pazienti, in relazione alle morti per cancro in studi randomizzati che confrontavano l'assunzione quotidiana di aspirina rispetto al controllo, con una durata media di trattamento ≥ 4 anni effettuati originariamente per la prevenzione di eventi vascolari.

Sono stati selezionati trial che hanno valutato l'effetto delle seguenti randomizzazioni: aspirina (qualsiasi dose) *versus* non aspirina in assenza di qualsiasi altro agente; aspirina (qualsiasi dose) *versus* non aspirina in presenza di un altro agente antiplastrinico o antitrombotico, se quest'altro agente era usato nello stesso modo in entrambi i gruppi (aspirina e non).

Data la disponibilità di dati pubblicati riguardanti tutti i trial relativi ad agenti antiplastrinici da parte dell'*Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration*, la letteratura cercata è stata confinata alle pubblicazioni successive al 2002. I trial sono stati identificati cercando nelle banche dati *Cochrane Collaboration Database of Systematic Reviews, Pubmed e Embase* (per entrambe l'ultima ricerca è stata effettuata il 12 marzo 2010) usando i termini: "aspirin" o "salicyl" o "antiplatelet" con il termine "randomised controlled trial", limitando la ricerca a studi effettuati sugli uomini, senza limitazioni di linguaggio.

Tutte le morti per cancro sono state codificate in accordo alla nona o decima revisione dell'*International Classification of Diseases (ICD)*.

Sono stati considerati eleggibili 8 studi clinici [*Thrombosis Prevention Trial (TPT)*: aspirin 75 mg/die *versus* placebo; *UK Transient Ischaemic Attack aspirin trial (UK-TIA)*: 300 mg/die *versus* 1200 mg/die *vs* placebo; *British Doctors Aspirin Trial (BDAT)*: 500 mg/die *versus* controllo; *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*: 650 mg *versus* placebo; *Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD)*: 81 e 100 mg *versus* placebo; *Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT)*: 75 mg *versus* placebo; *Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD)*: 100 mg *versus* placebo; *Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA)*: 100 mg *versus* placebo] e dopo aver valutato l'eterogeneità dell'effetto dell'aspirina tra di essi sono stati messi insieme i dati individuali di ogni paziente.

Tutte le analisi sono state *intention to treat* sulla base del gruppo di trattamento nel trial originale. Sono state eseguite le seguenti analisi stratificate: 1) per tumori del tratto gastroenterico *versus* altri tipi di tumori solidi o *versus* tumori ematologici, data l'aspettativa di un maggior effetto sui tumori gastrointestinali (esofago, stomaco, piccolo intestino, colon, retto, pancreas, tratto biliare, cistifellea e fegato come siti primari); 2) per i primi 5 anni dalla randomizzazione *versus* il periodo successivo, data l'aspettativa di un maggior effetto dopo trattamento e follow-up di almeno 5 anni; 3) per tumori solidi specifici e comuni (esofago, stomaco, pancreas e tratto biliare, colon-retto, fegato, polmone, prostata, vescica e rene e metastasi con sito primario sconosciuto).

Per l'analisi a lungo termine sono stati utilizzati i dati di 3 trial condotti nel Regno Unito (TPT, BDAT e UK-TIA) che, anche dopo il completamento, hanno continuato a registrare i dati delle morti per cancro attraverso i sistemi di "national death certification" e "cancer registration".

Durante gli 8 studi si sono verificati 674 decessi per cancro su 25.570 pazienti; la proporzione delle morti dovute a cancro variava dal 4,2% nella giovane popolazione diabetica dello studio ETDRS al

47,9% nello studio JPAD, la cui coorte era stata reclutata più recentemente ed era a più basso rischio vascolare.

La riduzione delle morti per cancro con aspirina durante i trial si è tradotta in una riduzione della mortalità da tutte le cause (10,2% versus 11,1%; OR 0,92, IC 95% 0,85-1,00; $p=0,047$), anche se le altre tipologie di morti non sono state ridotte (0,98; 0,89-1,07; $p=0,63$).

Nell'analisi dei dati individuali dei pazienti relativi al tempo trascorso al momento del decesso, disponibili per 7 studi (657 morti per cancro in 23.535 pazienti), l'aspirina ha ridotto le morti per cancro (HR 0,82; 0,70-0,95; $p=0,01$) principalmente dopo 5 anni (0,66; 0,50-0,87, $p=0,003$), ma non ha avuto effetto sulle altre cause di morte ($n=1871$; 1,03; 0,94-1,13; $p=0,54$).

L'aspirina ha ridotto le morti dovute a cancro gastrointestinale e quelle relative a tumori solidi non gastrointestinali; il maggior beneficio è stato riscontrato dopo 5 anni di trattamento (tumori gastrointestinali HR 0,46; 0,27-0,77; $p=0,003$; tumori solidi non gastrointestinali 0,76; 0,54-1,08; $p=0,12$) con significative riduzioni nelle morti per cancro coloretale e pancreatico.

Dai dati relativi ai follow-up a 20 anni degli studi TPT, BDAT e UK-TIA è emerso che l'aspirina ha ridotto il rischio di morte a 20 anni per quanto riguarda tutti i tumori solidi (0,80; 0,72-0,88; $p<0,0001$) e il cancro gastrointestinale (0,65; 0,54-0,78; $p<0,0001$), ma non i tumori ematologici (1,03; 0,74-1,43; $p=0,87$).

Tuttavia, nei trial TPT e UK-TIA, in cui la durata del periodo di trattamento variava, gli effetti sul rischio a 20 anni per i tumori solidi aumentava con la durata del trattamento. Questa correlazione si è mantenuta anche nell'analisi dei dati del trial BDAT, con nessuna riduzione dei tumori solidi in pazienti in trattamento per 1-4,9 anni (1,06; 0,82-1,39; $p=0,62$), un significativo beneficio con 5-7,4 anni (0,79; 0,70-0,90, $p=0,0003$) e il maggior beneficio con $\geq 7,5$ anni (tumori solidi 0,69; 0,54-0,88; $p=0,003$; tumori gastrointestinali 0,41; 0,26-0,66; $p=0,0001$).

In pazienti con un trattamento di durata ≥ 5 anni, il trattamento con aspirina ha ridotto il rischio di morte a 20 anni sia relativamente ai tumori gastrointestinali (0,65; 0,53-0,78; $p<0,0001$) che a quelli solidi non gastrointestinali (0,79; 0,69-0,91; $p=0,001$).

Non c'è stata un'eterogeneità significativa sull'effetto dell'aspirina tra i diversi tipi di cancro gastrointestinale, ma gli effetti erano maggiori per il tumore dell'esofago e coloretale.

Come atteso, è stato riscontrato un periodo di latenza prima che qualsiasi effetto fosse osservabile, con la riduzione nel rischio di morte da cancro esofago e pancreatico evidente dopo almeno 5 anni e quello da cancro gastrico e coloretale non evidente fino a circa 10 anni.

L'effetto dell'aspirina sulla morte da cancro pancreatico era significativo solo a 20 anni di follow-up in pazienti con una durata di trattamento superiore a 7,5 anni (0,28; 0,08-1,00; $p=0,04$).

Complessivamente il rischio assoluto di morte per cancro gastrointestinale era ridotto di 2,18% (1,14-3,22) a 20 anni di follow-up. L'effetto dell'aspirina sul rischio a 20 anni di morte per tumori solidi non gastrointestinali era principalmente attribuibile alla riduzione delle morti per cancro del polmone ed ad una, non significativa, diminuzione di morti per cancro della prostata, in particolare in pazienti con una durata di trattamento $\geq 7,5$ anni (0,52; 0,24-1,10; $p=0,08$).

Durante i primi 10 anni di follow-up l'aspirina ha anche ridotto le morti dovute a tumori cerebrali primari (5/6258 nei gruppi aspirina versus 12/4244 nei gruppi controllo; HR 0,31; 0,11-0,89; $p=0,03$) e a 20 anni il tempo medio trascorso tra la randomizzazione e la morte rimaneva maggiore nel gruppo randomizzato ad aspirina rispetto al controllo ($p=0,018$).

Globalmente il rischio assoluto di morte per tumori solidi non gastrointestinali era ridotto dell'1,88% (0,57-3,19) a 20 anni di follow-up. L'effetto dell'aspirina sul rischio di morte per tumori gastrointestinali non differiva a seconda dell'età alla randomizzazione, mentre quello relativo ai tumori non gastrointestinali aumentava con l'età.

In pazienti con una durata di trattamento ≥ 5 anni, a 15 anni di follow-up la mortalità da tutte le cause era ridotta (HR 0,92, 0,86-0,99, $p=0,03$) a causa di un minor numero di decessi da cancro, ma questo effetto non era più evidente a 20 anni (0,96; 0,90-1,02; $p=0,37$). Tuttavia l'effetto sulle morti

nel post-trial era diluito da un incremento del rischio di morte vascolare nei gruppi trattati con aspirina durante il primo anno dopo il completamento dello studio (75 osservate *versus* 46 attese; OR 1,69; 1,08-2,62; $p=0,02$), presumibilmente dovuto alla sospensione del farmaco.

Lo studio presenta alcuni limiti tra cui la sola inclusione di trial in cui l'aspirina era assunta quotidianamente e la presenza di un numero troppo basso di donne nei trial con follow-up a lungo termine per permettere di determinare l'effetto del farmaco sul cancro al seno o sui tumori ginecologici, sebbene non ci siano differenze in relazione al sesso sull'effetto dell'aspirina relativamente alla morte per cancro.

Quest'analisi ha dimostrato che l'aspirina ha ridotto il rischio di morte da cancro di circa il 20% durante i trial, principalmente a causa di una riduzione del 30-40% delle morti dopo 5 anni di trattamento.

I dati provenienti dai follow-up a lungo termine hanno dimostrato che dopo 20 anni il rischio di morte per cancro rimaneva del 20% più basso nei gruppi trattati con aspirina e che il beneficio aumentava con la durata del trattamento nel trial originale.

Il tempo di latenza, prima che fosse evidente un effetto sulla morte era di circa 5 anni per il cancro esofageo, pancreatico, cerebrale e polmonare, ma superiore per quello coloretale, dello stomaco e della prostata.

L'effetto non sembrava aumentare a dosi di aspirina >75 mg/die e per il cancro del polmone e dell'esofago i benefici erano confinati all'adenocarcinoma.

Inoltre, nonostante la presenza di popolazioni molto differenti tra i vari trial, gli effetti sono stati costanti, suggerendo quindi che i risultati possono essere generalizzabili.

Queste scoperte hanno anche un'implicazione clinica in quanto, poiché gli altri farmaci antiaggreganti piastrinici non hanno dimostrato di ridurre il rischio di morte per cancro, i pazienti per cui è indicato un trattamento antiplastrinico a lungo termine potrebbero trarre maggiori benefici assumendo aspirina.

Conflitto d'interesse: alcuni autori hanno ricevuto compensi da varie ditte farmaceutiche.

Parole chiave: aspirina, rischio di morte per cancro, analisi di RCT.

Riferimento bibliografico

Rothwell P. M. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2010; 377: 31-41.

Sicurezza comparativa degli analgesici in pazienti anziani affetti da artrosi

A cura della dott.ssa Paola Cutroneo

La sicurezza comparativa dei farmaci analgesici non è stata ancora ben determinata. Sebbene sia stata molto discussa la tossicità cardiovascolare dei FANS non selettivi e degli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (Coxib), ben poche informazioni sono disponibili circa la terza maggiore classe di analgesici rappresentata dai farmaci oppioidi.

La conoscenza della sicurezza comparativa ed in modo particolare del profilo di tollerabilità complessivo di tali farmaci, anche alla luce del loro ampio consumo, è fondamentale per i pazienti ed i prescrittori. Utilizzando un'ampia banca dati sanitaria di prescrizione, è stata quindi esaminata la sicurezza comparativa dei tre tipi più comuni di farmaci analgesici: FANS non selettivi, Coxib e oppioidi.

Sono stati arruolati nello studio i pazienti anziani a basso reddito, beneficiari del sistema assicurativo Medicare in Pennsylvania e New Jersey, che avevano iniziato una terapia con FANS non selettivi, Coxib oppure oppioidi nel periodo compreso tra il 1° gennaio 1999 ed il 31 dicembre 2005. La coorte era costituita da pazienti che avevano ricevuto in due visite separate una diagnosi di osteoartrite o artrite reumatoide. Dopo la seconda diagnosi, i soggetti eleggibili venivano reclutati al momento della dispensazione della loro prima nuova prescrizione di analgesico (data indice).

Sono stati esclusi i soggetti senza un anno continuativo di follow-up e coloro che avevano ricevuto una prescrizione analgesica nei 180 giorni precedenti alla data indice. Il campione è stato ulteriormente ridotto dopo esclusione di pazienti con neoplasie pregresse o che avevano usufruito di cure negli hospice nei 365 giorni antecedenti o che avevano utilizzato analgesici di due categorie differenti simultaneamente (sia singolarmente che in combinazione).

Tramite *matching* basato su metodi di *propensity score*, sono stati bilanciati i gruppi di esposizione sulla base di svariati fattori di confondimento (pregresse malattie cardiovascolari e uso di farmaci, osteoporosi, diagnosi di fratture e farmaci associati a rischio della loro comparsa, patologie gastrointestinali, renali o epatiche).

Sono stati misurati tutti gli eventi clinici indesiderati clinicamente significativi correlati con l'uso di analgesici. Sono stati inclusi eventi cardiovascolari (infarto miocardico, stroke, insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione, morte cardiaca al di fuori dell'ospedale), eventi gastrointestinali (sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore e inferiore, ostruzione intestinale), insufficienza renale acuta, eventi epatici, fratture ad anca, bacino, polso ed omero (sono state invece escluse le fratture spinali). Sono state incluse le diagnosi di trauma correlate a caduta.

Dopo aver identificato ciascun evento specifico, sono state create 3 categorie di outcome composti: qualsiasi tipo di evento cardiovascolare, sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore e inferiore, qualsiasi tipo di frattura. Gli eventi avversi sono stati ulteriormente classificati in 3 gruppi: (1) eventi che hanno causato ospedalizzazione, (2) eventi che hanno portato a ricoveri d'urgenza con esito fatale o morte cardiaca al di fuori dell'ospedale ed (3) eventi che hanno avuto esito fatale (mortalità da tutte le cause).

L'esposizione ai farmaci è stata definita sulla base del tipo di analgesico assunto (Coxib, oppioidi, FANS non selettivi). Sono stati inclusi anche i prodotti in combinazione con paracetamolo. I dati sui farmaci che includevano il nome del farmaco, il dosaggio ed i giorni di fornitura, sono stati ottenuti dalla banca dati delle prescrizioni del sistema Medicare. Il periodo di esposizione all'analgesico è stato considerato dalla prima prescrizione fino a 15 giorni dopo l'ultima dose disponibile (7 giorni nelle analisi di sensitività).

La coorte complessiva di soggetti con osteoartrite o artrite reumatoide che iniziava la terapia analgesica dopo la diagnosi includeva 163.714 soggetti potenzialmente eleggibili. Dopo applicazione dei criteri di esclusione e del *propensity score*, il campione è stato ridotto a 12.840 soggetti (7,8%).

L'età media dei partecipanti era di 80 anni e l'85% della coorte era costituito da donne. Almeno l'80% dei pazienti in ciascuna categoria di esposizione aveva una diagnosi di osteoartrite, mentre la percentuale con artrite reumatoide variava tra il 13,4% negli utilizzatori di Coxib ed il 9,0% in coloro che impiegavano oppioidi.

Dopo applicazione del *propensity score*, le 3 coorti trattate con diversi analgesici sono state confrontate ed incrociate sulle covariate basali.

Rispetto ai FANS non selettivi, i Coxib (HR 1,28; IC 95% 1.01-1.62) e gli oppioidi (1,77; 1,39-2,24) esibivano rischi relativi elevati di eventi cardiovascolari, mentre il rischio di sanguinamento gastrointestinale era ridotto tra gli utilizzatori di Coxib (0,60; 0,35-1,00) ed era sovrapponibile negli utilizzatori di oppioidi (1,07; 0,65-1,76). L'uso di Coxib e FANS non selettivi era associato ad un

rischio simile di fratture, mentre il rischio era più elevato con l'impiego di oppioidi (4,47; 3,12-6,41) quando questi venivano confrontati ai FANS non selettivi.

Gli oppioidi (1,68; 1,37-2,07), ma non i Coxib (1,12; 0,91-1,38), erano associati ad un aumento del rischio di eventi avversi che richiedevano ospedalizzazione. Rispetto all'impiego dei FANS non selettivi, l'uso di oppioidi (1,87; 1,39-2,53) aumentava inoltre la mortalità da tutte le cause. Ciò non è stato evidenziato per i Coxib (1,16; 0,85-1,57).

Per ciascuna misura di esito è stato valutato il numero necessario di persone da trattare per ottenere un effetto avverso (*Number Needed to Harm*, NNH). In particolare, i risultati hanno mostrato che se 47 persone (IC 95% 38-62) venivano trattate per un mese con un oppioide rispetto a un FANS non selettivo, si verificava un evento extra di frattura; il valore di NNH si riduceva a 26 (18-42) dopo un anno di trattamento. Relativamente all'outcome composito cardiovascolare, il numero di persone da trattare per osservare un evento avverso extra è risultato pari a 27 (17-57) per i Coxib ed a 17 (12-30) per i farmaci oppioidi.

Sebbene siano state trovate forti associazioni tra determinati tipi di analgesici e rischio di eventi avversi, una singola analisi epidemiologica non può comunque provare la causalità. Inoltre, i criteri di esclusione applicati alla coorte impediscono di generalizzare i dati, senza dimenticare che il limite principale dei database amministrativi consiste nell'impossibilità di misurare alcuni fattori di confondimento. I dati di prescrizione farmaceutica rappresentano una fonte utile di informazione, ma non danno contezza dell'uso inappropriato di analgesici o del ricorso a farmaci da banco, quali paracetamolo o alcuni antiinfiammatori.

La sicurezza comparativa degli analgesici è risultata variabile in base al tipo di evento avverso studiato. Rispetto ai FANS non selettivi, l'uso di oppioidi nei pazienti anziani è stato associato ad un rischio relativo maggiore di eventi avversi cardiovascolari, fratture e cadute, oltre che ad un aumento dei ricoveri ospedalieri e della mortalità da tutte le cause. È stato osservato un rischio equivalente di sanguinamenti gastrointestinali tra FANS non selettivi ed analgesici oppioidi.

Come evidenziato dai due editoriali di accompagnamento, questa analisi presenta alcuni limiti. Nell'editoriale di Becker e O'Connor, si mette in luce l'efficacia metodologica dello studio, che ha applicato il metodo "*propensity score matching*" su dati amministrativi accreditati come quelli provenienti dal sistema assicurativo statunitense Medicare, ma l'impossibilità di misurare il consumo di farmaci antiinfiammatori da banco mette in discussione la validità di alcuni dei risultati pubblicati. È infatti probabile che una percentuale significativa dei pazienti trattati con oppioidi abbia assunto anche FANS da banco, essendo pratica routinaria da parte dei medici quella di suggerire l'impiego contemporaneo delle due classi di farmaci per ottenere un effetto sinergico nel trattamento dell'artrosi. I risultati relativi al rischio di cadute e di fratture sembrano invece plausibili, anche alla luce del meccanismo d'azione degli oppioidi.

Nell'editoriale di Graf, si ritiene scarsamente attendibile l'ipotesi di un maggiore rischio cardiovascolare con l'uso di oppioidi rispetto agli antiinfiammatori. Oltre ai limiti intrinseci dell'analisi che non poteva controllare svariati fattori di confondimento (abitudine al fumo, uso di farmaci OTC, consumo di alcol e stato funzionale del paziente), bisogna anche considerare che non è stata effettuata un'analisi comparativa tra i diversi tipi di farmaci, i dosaggi impiegati e la durata della terapia. Inoltre è possibile che siano stati sottoposti a trattamento con oppioidi i pazienti in uno stadio di malattia più avanzato.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dall'Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services. Un autore è stato membro non pagato dei comitati di due studi clinici relativi a celecoxib ed ad un analgesico della Pfizer.

Parole chiave: analgesici, sicurezza comparativa, studio osservazionale.

Riferimenti Bibliografici

Solomon DH et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. Arch Intern Med 2010; 170: 1968-78.

Becker WC, O'Connor PG. The safety of opioid analgesics in the elderly: new data raise new concerns. Arch Intern Med 2010; 170:1986-8.

Graf J. Analgesic use in the elderly: the "pain" and simple truth. Arch Intern Med 2010; 170: 1976-8.

Sicurezza comparativa degli oppioidi nel trattamento del dolore non neoplastico negli anziani

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Negli ultimi anni, l'utilizzo degli oppioidi è stato caratterizzato da messaggi contrastanti. Da un lato, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ritiene troppo limitato l'impiego di questa classe di farmaci nel dolore non neoplastico, dall'altro lato, la Food and Drug Administration ha pubblicato alcuni avvisi relativi ai pericoli associati al loro utilizzo.

Mentre è stata effettuata una valutazione della sicurezza comparativa per i vari FANS, lo stesso non è stato fatto per la classe degli oppioidi, nonostante la loro diversità nel metabolismo e nelle proprietà farmacologiche. Anche se sono state osservate alcune differenze negli effetti collaterali quali stipsi e sedazione, non sono disponibili informazioni relative agli eventi avversi gravi (es. fratture, eventi cardiovascolari, ricoveri per reazioni gastrointestinali) e alla mortalità.

Questo studio osservazionale è stato condotto per valutare la sicurezza della terapia con oppioidi nel trattamento del dolore non neoplastico negli anziani. In particolare, è stata esaminata la correlazione con l'insorgenza di diversi eventi specifici, quali fratture, eventi cardiovascolari, sanguinamento gastrointestinale e ostruzione intestinale. Inoltre, sono stati valutati gli eventi che hanno determinato l'ospedalizzazione o il decesso e la mortalità da tutte le cause.

Sono stati selezionati i soggetti adulti che avevano ricevuto almeno una prescrizione per un oppioide tra i beneficiari, anziani e a basso reddito, di Medicare di 2 stati degli USA tra il 1° gennaio 1996 e il 31 dicembre 2005.

Sono stati esclusi i soggetti con una diagnosi di cancro nei 365 giorni prima della data di prescrizione e quelli che nei 365 giorni precedenti avevano avuto una prescrizione di FANS od oppioidi o erano stati ricoverati presso hospice o centri di assistenza.

Sono stati presi in considerazione i 5 oppioidi più spesso impiegati per il trattamento del dolore non neoplastico (idrocodone, codeina, ossicodone, propossifene e tramadolo) e le informazioni relative al dosaggio giornaliero ed alla durata della dispensazione.

Nello studio sono stati inclusi 6275 soggetti in ogni gruppo esposto ad un oppioide. L'età media era 79 anni, nell'80,9% dei casi si trattava di donne e il 91% era di razza caucasica. Il numero medio di patologie concomitanti era pari a 1,7. Il numero medio di giorni di degenza era lievemente superiore negli utilizzatori di idrocodone rispetto agli altri gruppi.

In media, le prescrizioni di oppioidi coprivano un periodo compreso tra 2 e 6 settimane, ma alcuni pazienti hanno ricevuto oppioidi per molti mesi. L'idrocodone è stato considerato il farmaco di riferimento.

Nell'analisi effettuata a 30 giorni, il rischio di eventi cardiovascolari era simile tra i gruppi. Tuttavia, a 180 giorni, è stato osservato un rischio elevato nel gruppo esposto a codeina (RR 1,62; IC 95% 1,27-2,06), dato che dovrebbe essere ulteriormente approfondito in studi successivi.

Durante i primi 30 giorni di trattamento con oppioidi, il rischio di fratture è risultato significativamente ridotto negli utilizzatori di tramadolo (0,21; 0,16-0,28) e in quelli esposti a propossifene (0,54; 0,44-0,66). Il rischio di eventi gastrointestinali non differiva tra i gruppi.

La mortalità da tutte le cause era elevata dopo solo 30 giorni negli utilizzatori di ossicodone (2,43; 1,47-4) e in quelli esposti a codeina (2,05; 1,22-3,45).

Nelle analisi secondarie, i risultati erano compatibili con quelli dell'analisi principale. Non sono state osservate differenze tra i vari dosaggi, tranne che per le fratture, in cui il rischio associato ad un dosaggio elevato si riduceva fino ad annullarsi. In un'ulteriore analisi secondaria che ha incluso il paracetamolo non sono state osservate modifiche sostanziali nei rischi relativi rispetto all'analisi originale.

Lo studio presenta alcuni limiti. Innanzitutto, i soggetti inclusi nello studio non sono stati sottoposti a randomizzazione, per cui i risultati potrebbero essere alterati dalla presenza di bias. I dati presi in considerazione erano contenuti in un database di farmacoutilizzazione senza informazioni su causa del decesso, livello di dolore, stato funzionale, utilizzo di aspirina, abitudine al fumo od impiego di farmaci da banco. Inoltre, l'aver considerato solo pazienti anziani e a basso reddito limita la generalizzabilità dei risultati ad altre tipologie di pazienti. Infine, è stato osservato un ristretto numero di eventi in diverse associazioni esposizione-outcome, per cui è piuttosto limitata la capacità di dimostrare la sicurezza di un determinato oppioide verso uno specifico outcome.

In questo studio sono state osservate differenze nel rischio di eventi avversi associati tra i diversi oppioidi più spesso utilizzati nel dolore non neoplastico nei soggetti anziani. Il rischio non dipendeva dalla dose prescritta e non variava in rapporto alle analisi effettuate.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene sottolineato che i risultati relativi al rischio di fratture possono avere delle importanti implicazioni cliniche, tenendo anche conto che tale rischio può essere dovuto all'aumento del rischio di cadute e agli effetti centrali degli oppioidi sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che determinano la soppressione della produzione di androgeni ed estradiolo.

Nello studio è stato evidenziato inoltre un rischio inferiore di fratture nei pazienti esposti ad oppioidi più deboli (tramadolo e propofisfene) rispetto a quelli più forti (idrocodone e ossicodone), suggerendo un'importante correlazione tra potenza dell'oppioide con il rischio di cadute e la possibile riduzione della massa ossea, anche se ci si aspetterebbe che gli effetti endocrinologici degli oppioidi siano più rilevanti nei soggetti più giovani con un'esposizione più prolungata a questi farmaci.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dall'Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services. Un autore è stato membro non pagato dei comitati di due studi clinici relativi a celecoxib ed ad un analgesico della Pfizer.

Parole chiave: oppioidi, dolore non neoplastico, studio di coorte.

Riferimenti bibliografici

Solomon DH et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. Arch Intern Med 2010; 170: 1979-86.

Becker WC, O'Connor PG. The safety of opioid analgesics in the elderly: new data raise new concerns. Arch Intern Med 2010; 170: 1986-8.

Metoprololo versus amiodarone nella prevenzione della fibrillazione atriale dopo cardiocirurgia

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Le attuali linee guida per la prevenzione della fibrillazione atriale (FA) dopo un intervento di cardiocirurgia raccomandano come prima linea i β -bloccanti mentre individuano nell'amiodarone l'alternativa terapeutica ai β -bloccanti in caso di fallimento di questi ultimi o di controindicazione al

loro uso. Nonostante queste raccomandazioni, il 19% dei medici utilizza l'amiodarone come prima linea nella profilassi della FA post-operatoria (Price J et al. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88: 106-10).

Lo studio randomizzato in aperto, prospettico, con un disegno di equivalenza, multicentrico (tre centri finlandesi), ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di metoprololo e di amiodarone, entrambi somministrati per via ev, nella profilassi della FA dopo cardiocirurgia.

La popolazione randomizzata (n=316) era candidata ad un primo intervento di innesto di bypass aortocoronarico (*Coronary artery bypass grafting*, CABG), sostituzione di valvola aortica o ad un intervento combinato di CABG e di sostituzione di valvola aortica. Prima dell'intervento, i pazienti ricevevano una terapia con β -bloccanti, interrotta il giorno precedente l'operazione.

Per essere inclusi nello studio, i soggetti dovevano essere emodinamicamente stabili e non affetti da FA. I criteri di esclusione consistevano in: precedenti episodi di FA o flutter atriale, sindrome del seno malato, blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, infarto del miocardio acuto con elevazione del segmento ST, asma severo, broncopneumopatia cronica ostruttiva, disfunzione tiroidea o allergia allo iodio. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti in terapia con tioridazina, eritromicina, pentamidina, terfenadina o cisapride poiché la loro associazione con l'amiodarone è controindicata.

Lo studio ha avuto inizio la mattina successiva all'intervento, prima del trasferimento nel reparto di chirurgia, da 15 a 21 ore dopo l'operazione. La durata dello studio è stata di 48 ore.

I soggetti sono stati randomizzati a un'infusione endovenosa di metoprololo alla dose di 1 mg/h per una frequenza cardiaca di 60-70 battiti/min, di 2 mg/h per un frequenza cardiaca di 70-80 battiti/min o di 3 mg/h per una frequenza cardiaca >80 battiti/min. Se durante il trattamento la frequenza cardiaca scendeva al di sotto di 60 battiti/min o la pressione sistolica diminuiva a valori <100 mmHg, la somministrazione del metoprololo veniva interrotta per 1 ora e poi proseguita in funzione della frequenza cardiaca. I pazienti trattati con amiodarone ricevevano una dose di 15 mg/kg (dose massima giornaliera 1000 mg). La terapia con amiodarone veniva sospesa se la frequenza cardiaca scendeva al di sotto di 60 battiti/minuto o la pressione sistolica era inferiore a 100 mmHg per poi essere ripristinata alla stessa dose utilizzata prima dell'interruzione.

L'end point primario dello studio era il verificarsi di un primo episodio di FA o il completamento dell'infusione di 48 ore. Da protocollo, lo studio veniva interrotto dopo il primo episodio di FA.

L'end point secondario comprendeva morte, stroke, tromboflebite, ipotensione e bradicardia.

Durante le 48 ore dello studio, sul totale dei 316 pazienti randomizzati, la FA si è verificata nel 23,9% dei trattati con metoprololo rispetto al 24,8% del gruppo amiodarone ($p=0,85$). La differenza tra i trattamenti (differenza di -0,9%; IC 90% da -8,9 a 7%) non ha soddisfatto i criteri predefiniti di equivalenza dello studio (da -5 a 5%).

Il valore di HR per il gruppo metoprololo rispetto ad amiodarone era di 0,99 (IC 95% 0,63-1,56). Tali valori sono rimasti immutati dopo aggiustamento per potenziali fattori di confondimento (età, sesso, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, tipo di intervento, angina pectoris instabile, broncopneumopatia cronica ostruttiva, bypass coronarico destro).

La FA si è verificata più precocemente nel braccio randomizzato a metoprololo rispetto al gruppo amiodarone (tempo medio di esordio 21,1 ore versus 27 ore, $p=0,020$).

Per quanto riguarda gli end point secondari, i decessi sono stati due: un paziente deceduto per fibrillazione ventricolare 9 ore dopo l'inizio dell'infusione di amiodarone ed un soggetto del gruppo metoprololo deceduto al quinto giorno post-operatorio dopo insorgenza di tamponamento cardiaco. Un paziente trattato con metoprololo ha sviluppato FA 30 ore dopo l'inizio dell'infusione ed uno stroke 38 ore dopo.

Amiodarone ha causato tromboflebite in 11 pazienti rispetto a nessun caso con metoprololo (7% versus 0%; $p=0,001$). La somministrazione dei farmaci è stata temporaneamente sospesa a causa dell'insorgenza di ipotensione, più frequente con metoprololo rispetto ad amiodarone (14,5% versus 3,8%; $p=0,001$). L'incidenza di bradicardia, invece, è stata maggiore con amiodarone rispetto a

metoprololo (10,8% versus 5%; $p=0,056$). Gli episodi di ipotensione e di bradicardia non hanno costituito degli eventi avversi clinicamente importanti e sono stati transitori e asintomatici.

Anche se la frequenza di fibrillazione atriale è risultata simile tra i pazienti trattati con metoprololo e quelli in terapia con amiodarone, non è possibile concludere, data l'ampiezza degli intervalli di confidenza, che le due terapie siano ugualmente efficaci nella prevenzione della fibrillazione atriale dopo cardiocirurgia.

Uno dei limiti dello studio, evidenziato dagli autori, consiste nella mancanza di potere statistico sufficiente per dimostrare l'equivalenza delle due terapie, nonostante l'incidenza di FA fosse simile tra i due gruppi (38 casi con metoprololo e 39 casi con amiodarone). Ciò, tuttavia, non esclude che possano esistere delle reali differenze in termini di efficacia tra β -bloccanti e amiodarone per la prevenzione della FA.

Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze, viene raccomandato di seguire le attuali linee guida che vedono l'uso dei β -bloccanti come prima linea nella profilassi della FA dopo cardiocirurgia.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato. Lo studio è stato finanziato dalla Finish Foundation for Cardiovascular Research e dalla Kuopio University EVO Foundation.

Parole chiave: metoprololo/amiodarone, fibrillazione atriale, RCT.

Riferimento bibliografico

Halonen J et al. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2010; 153: 703-9.

La terapia con statine non altera l'associazione esistente tra livelli ridotti di colesterolo-HDL ed aumento del rischio cardiovascolare: i risultati di una metanalisi

A cura del Dott. Marco Tuccori

Studi epidemiologici su grandi popolazioni hanno dimostrato una correlazione inversa significativa e indipendente tra livelli di colesterolo-HDL e rischio di patologie cardiovascolari. Tuttavia, le linee guida per la riduzione del rischio cardiovascolare sono incentrate sulla riduzione del colesterolo-LDL attraverso il trattamento con statine. Sebbene l'importanza della terapia di riduzione del colesterolo-LDL non sia in discussione, alcuni studi hanno dimostrato che anche riducendo marcatamente i livelli di colesterolo-LDL con terapie intensive a base di statine, molti eventi cardiovascolari non sono evitati.

L'obiettivo di questo studio è quello di esaminare i dati ottenuti in grandi RCT sulle statine, per verificare l'associazione tra i livelli di colesterolo-HDL e gli esiti cardiovascolari in pazienti trattati con statine in confronto a coorti di pazienti di controllo con caratteristiche simili.

Attraverso una ricerca in MEDLINE sono stati identificati RCT sulla terapia con statine in confronto a coorti di controllo, pubblicati fino a febbraio 2010 in lingua inglese.

Sono stati inclusi nella metanalisi solo studi con almeno 1000 anni-persona di follow-up per assicurare un periodo di follow-up sufficiente a verificare una relazione clinicamente significativa tra le variabili al basale e gli esiti di interesse. Per essere inclusi, gli RCT dovevano riportare i livelli di colesterolo-HDL sia al basale che durante il trattamento. La bibliografia degli studi selezionati è stata verificata per identificare ulteriori studi eleggibili. Un'ulteriore ricerca è stata effettuata anche sul sito *Clinical-Trials.gov*.

Per ciascuno studio selezionato le variabili estratte sono state: tipo di statina e dose, numero di pazienti nei gruppi di intervento e in quelli di controllo, durata del follow-up, livelli basali e durante il trattamento di colesterolo-HDL, colesterolo-LDL, colesterolo totale e trigliceridi. Sono stati inoltre estratti i pazienti che avevano presentato i seguenti esiti durante il follow-up: infarto del miocardio (IM), decesso per malattia coronarica, malattia cardiovascolare, decesso per malattia cardiovascolare e decesso da tutte le cause. Per ciascuno studio sono stati registrati valori medi o mediani di età, percentuale di pazienti di sesso maschile, percentuale dei pazienti utilizzatori di prodotti del tabacco, che aveva diabete mellito o ipertensione al basale.

L'analisi primaria pre-specificata ha esaminato l'associazione tra i livelli di colesterolo-HDL durante il trattamento e il rischio di IM.

Le analisi secondarie sono state condotte per valutare: mortalità per malattia coronarica, eventi cardiovascolari, mortalità per eventi cardiovascolari e mortalità da tutte le cause.

Sono state stimate associazioni univariate e multivariate, controllando per le seguenti variabili: livelli di colesterolo-LDL durante il trattamento, età, percentuale dei pazienti con ipertensione, diabete mellito ed abitudine al consumo di tabacco. La stessa analisi è stata ripetuta controllando anche per il tipo di statina e la dose.

La metanalisi ha compreso 20 RCT sulle statine. Al termine della selezione degli studi è stata esclusa la possibilità di un bias di pubblicazione. Un totale di 70.939 pazienti è stato randomizzato a statine contro 66.068 pazienti nei gruppi di controllo.

Durante un totale di 543.210 anni-persona di follow-up sono stati registrati 7838 IM, 12.220 eventi cardiovascolari, 3088 decessi per malattia coronarica, 4967 decessi per eventi cardiovascolari e 10.941 decessi da tutte le cause.

Rispetto ai controlli, la terapia con statine è stata associata ad una riduzione mediana relativa nella frequenza di IM (26,2%), eventi cardiovascolari (24,5%), mortalità per malattia coronarica (26,7%), mortalità per cause cardiovascolari (20,0%) e mortalità da tutte le cause (16,1%) ($p < 0,01$ per tutti i confronti). Nel gruppo in trattamento con statine i valori mediani al basale e durante il trattamento di colesterolo-HDL erano 45,0 mg/dL e 48,2 mg/dL, rispettivamente ($p < 0,001$). Nel gruppo di controllo i valori di colesterolo-HDL al basale rispetto a quelli misurati durante il follow-up non differivano significativamente.

Nella coorte di controllo, è stata osservata una relazione inversa significativa tra i livelli di colesterolo-HDL e il rischio di IM (per ogni 10 mg/dL di riduzione dei livelli di colesterolo-HDL si è osservato un aumento di 8,3 [IC 95% 8,1-8,5], casi di IM per 1000 anni-persona; $p < 0,001$).

La relazione rimane significativa anche dopo aggiustamento per livelli di colesterolo-LDL registrati durante il trattamento, età e percentuale di pazienti con diabete mellito, ipertensione ed utilizzo di tabacco ($p < 0,001$).

La stessa osservazione ha riguardato anche il gruppo in trattamento con statine (per ogni 10 mg/dL di riduzione dei livelli di colesterolo-HDL si è osservato un aumento di 7,1 casi [6,8-7,3] di IM per 1000 anni-persona; $p < 0,001$), confermata anche dopo aggiustamento per le stesse variabili ($p < 0,001$). Da notare che le pendenze delle rette di regressione per i livelli di colesterolo-HDL rispetto al rischio di IM sono simili nei due gruppi (statine versus controlli), suggerendo che l'effetto del colesterolo-HDL sul rischio di IM non è alterato dalla terapia con statine ($p = 0,57$).

È stata osservata una associazione inversa statisticamente significativa tra i livelli di colesterolo-HDL e gli eventi cardiovascolari nella coorte di controllo (per ogni 10 mg/dL di riduzione delle colesterolo-HDL 5,4 [4,8-5,8] eventi cardiovascolari in più per 1000 anni-persona di follow-up; $p < 0,001$) e nella coorte di trattamento con statine (per ogni 10 mg/dL di riduzione delle colesterolo-HDL 4,1 [3,5-4,5] eventi cardiovascolari in più per 1000 anni-persona di follow-up; $p < 0,001$). L'effetto dei livelli di colesterolo-HDL sul rischio di eventi cardiovascolari non risulta alterato dalla

terapia con statine ($p = 0,21$). Risultati analoghi sono stati osservati per tutti gli esiti selezionati per le analisi secondarie e confermati sempre dopo aggiustamento per le variabili di interesse.

Tra le possibili limitazioni dello studio gli autori riportano che le associazioni osservate potrebbero essere spiegate da fattori di confondimento non misurati, non implicando quindi una relazione di causalità tra i livelli di colesterolo-HDL e il rischio cardiovascolare.

La terapia con statine non altera la relazione inversa esistente tra i livelli di colesterolo-HDL e il rischio cardiovascolare, dal momento che livelli ridotti di HDL rimangono significativamente ed indipendentemente associati all'aumento del rischio nonostante la terapia con statine.

Il rischio residuo che si osserva nei pazienti trattati con statine potrebbe essere spiegato parzialmente da livelli ridotti di colesterolo-HDL o da altri fattori associati con livelli ridotti di colesterolo-HDL.

I risultati di questo studio sottolineano l'importanza di riconoscere il rischio associato a livelli ridotti di colesterolo-HDL anche in pazienti trattati con statine e la necessità di studi finalizzati alla valutazione specifica delle colesterolo-HDL in questo contesto.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e compensi per attività di consulenza da aziende farmaceutiche produttrici di statine. Nessun finanziamento specifico è stato impiegato per condurre questo studio.

Parole chiave: colesterolo-HDL, statine, metanalisi.

Riferimento bibliografico

Jafri H et al. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010; 153: 800-8.

Rivaroxaban orale per il tromboembolismo venoso sintomatico

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Rivaroxaban è un inibitore orale del fattore Xa, efficace nella prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) dopo intervento chirurgico ortopedico, che non necessita del monitoraggio di laboratorio.

Relativamente all'utilizzo del rivaroxaban per il trattamento della TVP è stato sviluppato il programma EINSTEIN, costituito da 3 RCT: l'*Acute DVT Study* sul trattamento della TVP, l'*Acute PE Study* sul trattamento dell'embolia polmonare (EP) acuta e il *Continued Treatment Study* sul trattamento continuato in pazienti trattati per TVP o EP.

Sono stati pubblicati i risultati del primo e del terzo RCT, mentre il secondo è attualmente in corso.

L'*Acute DVT Study* è un RCT in aperto disegnato per confrontare efficacia e sicurezza di rivaroxaban rispetto alla terapia standard (enoxaparina ed un antagonista della vitamina K) nei pazienti con TVP acuta e sintomatica.

Il *Continued Treatment Study* è un RCT in doppio cieco in cui i pazienti con TVP o EP sintomatiche e confermate, trattati per 6 o 12 mesi con un antagonista della vitamina K o rivaroxaban, sono stati randomizzati a ricevere un trattamento continuato con rivaroxaban o placebo.

Nell'*Acute DVT Study* sono stati inclusi i pazienti che avevano l'età legale per sottoscrivere il consenso, con una TVP prossimale acuta, sintomatica, confermata oggettivamente, senza EP sintomatica.

I pazienti non sono stati considerati eleggibili se avevano ricevuto dosi terapeutiche di eparina a basso peso molecolare, fondaparinux o eparina non frazionata per più di 48 ore o se avevano ricevuto più di una dose di un antagonista della vitamina K prima della randomizzazione; se, per un episodio corrente di trombosi, erano stati sottoposti a trombectomia, filtro della vena cava o terapia fibrinolitica o se avevano qualche controindicazione alla prescrizione di enoxaparina, warfarin o acenocumarolo.

Nel *Continued Treatment Study* i pazienti sono stati ritenuti eleggibili se avevano TVP sintomatica o EP confermate obiettivamente ed erano stati trattati da 6 a 12 mesi con acenocumarolo o warfarin (nell'ambito del programma EINSTEIN o per trattamento routinario) o rivaroxaban (nell'ambito del programma EINSTEIN).

I criteri di esclusione per entrambi gli studi consistevano in: altra indicazione per un antagonista della vitamina K, clearance della creatinina <30 ml/minuto; malattie epatiche clinicamente significative o un livello di alanina aminotransferasi >3 volte il limite superiore del range di normalità; endocardite batterica; emorragia in atto o elevato rischio di sanguinamento; controindicazione al trattamento anticoagulante; pressione arteriosa sistolica >180 mmHg o diastolica >110 mmHg; età fertile senza misure appropriate di contraccezione, gravidanza o allattamento; uso concomitante di un potente inibitore o induttore del citocromo P-450 3A4; partecipazione ad un altro programma farmacoterapeutico sperimentale nei 30 giorni precedenti lo screening e un'aspettativa di vita <3 mesi.

Nell'*Acute DVT Study* i pazienti sono stati assegnati a ricevere rivaroxaban per os alla dose di 15 mg/BID per le prime 3 settimane, ed in seguito 20 mg/die per 3, 6 o 12 mesi o terapia standard con enoxaparina 1 mg/kg/BID per via sottocutanea in associazione a warfarin o acenocumarolo, a partire dalle 48 h successive alla randomizzazione. L'enoxaparina veniva interrotta in caso di valori di INR ≥ 2 per 2 giorni consecutivi ed il paziente era stato trattato per almeno 5 giorni. La dose dell'antagonista della vitamina K veniva aggiustata in funzione del valore di INR (da mantenere tra 2 e 3).

Nel *Continued Treatment Study*, i pazienti sono stati assegnati a rivaroxaban 20 mg/die o placebo per il trattamento previsto di 6 o 12 mesi.

In entrambi gli studi, è stato scoraggiato l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei e agenti antiplastrinici; aspirina (≤ 100 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die) erano permessi, se indicati.

I pazienti sono stati seguiti per la durata del trattamento e visitati ad intervalli fissi.

In entrambi gli studi, l'outcome primario di efficacia era dato dal tromboembolismo venoso sintomatico ricorrente, definito come un composito di TVP o EP fatale o non fatale.

Nell'*Acute DVT Study*, il principale outcome di sicurezza consisteva nell'insorgenza di sanguinamento clinicamente rilevante, mentre nel *Continued Treatment Study* consisteva nell'insorgenza di un evento emorragico maggiore.

Gli outcome predefiniti secondari includevano mortalità da tutte le cause, eventi vascolari (sindrome coronarica acuta, stroke ischemico, TIA, embolia sistemica) ed effettivo beneficio clinico (outcome primario di efficacia od evento emorragico maggiore).

Da marzo 2007 a settembre 2009, nell'*Acute DVT Study*, 3449 pazienti sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban (n=1731) o enoxaparina in associazione ad un antagonista della vitamina K (n=1718). Da febbraio 2007 a marzo 2009, 1197 pazienti (602 randomizzati a rivaroxaban e 595 a placebo) sono stati reclutati nel *Continued Treatment Study*.

Risultati dell'*Acute DVT Study*

L'outcome primario di efficacia si è verificato nel 2,1% dei pazienti trattati con rivaroxaban e nel 3% dei trattati con terapia standard (HR 0,68; IC 95% 0,44-1,04; P <0,001 per la non-inferiorità con un test unilaterale e P = 0,08 per la superiorità con un test bilaterale).

Il principale outcome di sicurezza si è verificato in 139 pazienti trattati con rivaroxaban e in 138 sottoposti a terapia standard (HR con rivaroxaban 0,97; 0,76-1,22, P = 0,77).

L'outcome di effettivo beneficio clinico si è verificato in 51 pazienti trattati con rivaroxaban e in 73 sottoposti a terapia standard (HR 0,67; 0,47-0,95, P = 0,03).

Efficacia e sicurezza non differivano tra i sottogruppi prespecificati.

Gli eventi vascolari durante il trattamento in studio si sono verificati in 12 pazienti randomizzati a rivaroxaban e in 14 in terapia standard.

Risultati del *Continued Treatment Study*

L'outcome primario di efficacia si è verificato in 8 pazienti trattati con rivaroxaban rispetto a 42 randomizzati a placebo (HR 0,18; 0,09-0,39, P <0,001; riduzione del rischio relativo 82%).

L'outcome principale di sicurezza si è verificato in 4 pazienti in terapia con rivaroxaban e in nessuno del gruppo placebo (P = 0,11).

L'outcome di effettivo beneficio clinico si è verificato in 12 pazienti sottoposti a rivaroxaban e in 42 randomizzati a placebo (HR 0,28; 0,15-0,53; P <0,001).

Gli eventi vascolari si sono verificati in 3 pazienti nel gruppo trattato con rivaroxaban e in 4 del gruppo placebo.

I due studi presentano alcuni limiti: l'*Acute DVT Study* ha un disegno in aperto, potenziale fonte di bias diagnostici ed il *Continued Treatment Study* è uno studio verso placebo. Inoltre, sebbene i dati relativi di efficacia e sicurezza di rivaroxaban siano simili a quelli della terapia standard nei pazienti con neoplasia in fase attiva, è necessario approfondire ulteriormente il profilo del farmaco in questo setting di pazienti.

La terapia con rivaroxaban per os alla dose di 15 mg/BID per 3 settimane, seguita poi da 20 mg/die, senza la necessità di monitoraggio di laboratorio, può fornire un approccio in monoterapia efficace e sicuro per il trattamento iniziale e continuato della trombosi venosa.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo, sottolinea l'importanza di stabilire la reale trasferibilità di questi risultati nella pratica clinica, soprattutto in pazienti più anziani e con disfunzione renale, poco rappresentati nei trial clinici.

Conflitto di interesse: entrambi gli studi sono stati sponsorizzati da Bayer Schering Pharma e Ortho-McNeil. L'autore dell'editoriale ha ricevuto compensi per consulenze da alcune ditte farmaceutiche.

Parole chiave: rivaroxaban, trombosi venosa profonda, RCT.

Riferimenti bibliografici

EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363 :2499-510.

Hylek EM. Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2010; 363: 2559-61.

Antidepressivi e rischio di stroke emorragico: uno studio caso controllo nested

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono associati ad un aumentato rischio di sanguinamento, in particolare a carico del tratto gastroenterico superiore, ma ancora non è chiaro se questi antidepressivi determinino anche un aumento del rischio di stroke emorragico.

Questo studio si pone come obiettivo la valutazione della possibile associazione tra impiego di SSRI e rischio di stroke emorragico.

I dati analizzati sono stati estrapolati dal *General Practice Research Database* (GPRD), che raccoglie informazioni (diagnosi, terapie farmacologiche prescritte, dati demografici) di oltre 10 milioni di pazienti del Regno Unito afferenti a circa 500 medici di medicina generale.

Lo studio, di tipo caso-controllo nested, ha interessato pazienti registrati nel GPRD ai quali era stato prescritto un antidepressivo.

I criteri di inclusione nella coorte erano: registrazione nel GPRD nel periodo 1° gennaio 1998-31 dicembre 2006; almeno due prescrizioni di un antidepressivo SSRI o di un antidepressivo triciclico (TCA), registrazione nel database da almeno 12 mesi al momento della prima prescrizione di SSRI o TCA; assenza di stroke emorragici pregressi.

Sono stati esclusi i pazienti che ricevevano sia SSRI che TCA, quelli trattati con un anticoagulante in un qualsiasi momento ed i pazienti con evidenza di trauma nei 30 giorni precedenti lo stroke emorragico.

Per ogni paziente l'inizio dello studio (data indice) è coinciso con la prima registrazione della prescrizione di un SSRI o di un TCA, mentre la sua conclusione con l'interruzione del trattamento antidepressivo, l'insorgenza di stroke emorragico o il 31 dicembre 2006.

Sono stati definiti casi i pazienti con una diagnosi di stroke emorragico tra il 1° gennaio 1998 e il 31 dicembre 2006; ad ogni caso sono stati associati fino a 5 controlli (soggetti senza diagnosi di stroke emorragico) abbinandoli in base ad età (entro 2 anni), sesso, attività e data di registrazione.

Sono stati esclusi i casi e i controlli con diagnosi di stroke ischemico, stroke non specificato, TIA o altri eventi cerebrovascolari verificatisi nei 30 giorni precedenti la data indice.

Il trattamento con SSRI e TCA è stato classificato come *corrente* se la prescrizione è stata effettuata entro 30 giorni dalla data indice e come *recente* se la prescrizione risaliva a 31-60 giorni prima della data indice. I pazienti senza prescrizioni nei 60 giorni precedenti la data indice sono stati considerati non esposti.

E' stata selezionata una coorte di 396.195 pazienti, di cui 124.373 con almeno due prescrizioni di TCA e 271.822 con almeno due prescrizioni di SSRI; all'interno della coorte, sono stati identificati 357 casi di stroke emorragico a cui sono stati abbinati 1631 controlli.

Al basale, l'età mediana era pari a 75 anni per i casi e a 73 per i controlli e il 65% dei casi era di sesso femminile rispetto al 66% dei controlli. Inoltre, tra i casi c'era una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa (53% versus 41%) e una maggiore percentuale di pregressi TIA o stroke ischemici o non specificati (28% versus 9%) e di utilizzo di aspirina (51% versus 36%).

Prima della data indice, 1034 pazienti avevano ricevuto un SSRI e tra questi il più prescritto era la fluoxetina (22%), mentre 954 avevano assunto un TCA, soprattutto amitriptilina (45%).

Alla data indice, 102 casi erano in trattamento corrente con un SSRI, rispetto ai 386 controlli (OR grezzo 1,25; IC 95% 0,96-1,63).

Dopo aggiustamento per abitudine al fumo, consumo di alcol, indice di massa corporea, anamnesi positiva per TIA o stroke, ipertensione, diabete, uso di FANS, aspirina, clopidogrel o dipiridamolo, anno della prima prescrizione (SSRI o TCA) e tempo complessivo di osservazione, l'OR era 1,11 (0,82-1,50). Quando è stata considerata l'esposizione corrente o recente ad SSRI, l'OR grezzo è stato di 1,29 (1,00-1,68), quello aggiustato di 1,15 (0,86,-1,54). Precedenti eventi cerebrovascolari non sembravano modificare l'effetto (P = 0,95).

Sessantasette casi erano in trattamento corrente con TCA rispetto ai 379 controlli, con un OR grezzo di 0,77 (0,57-1,04) ed aggiustato di 0,73 (0,52-1,10). Quando è stata considerata l'esposizione corrente o recente a TCA, l'OR grezzo è stato di 0,77 (0,58-1,04) ed aggiustato di 0,72 (0,52-1,01). Anche in questo caso, precedenti eventi cerebrovascolari non sembravano modificare l'effetto (P = 0,99).

I risultati dello studio dimostrano che l'impiego corrente o recente di un antidepressivo SSRI o TCA non è associato ad un aumento del rischio di stroke emorragico.

Lo studio presenta dei limiti in termini di generalizzabilità; infatti, essendo stati esclusi i pazienti con traumi recenti o in terapia anticoagulante pregressa, i risultati non possono essere applicati a questa tipologia di pazienti.

Conflitto di interesse: un autore ha dichiarato di aver ricevuto finanziamenti dalla GlaxoSmith-Kline.

Parole chiave: antidepressivi, stroke emorragico, studio caso controllo nested.

Riferimento bibliografico

Douglas I et al. The use of antidepressants and the risk of haemorrhagic stroke: a nested case control study. *Br J Clin Pharmacol.* 201 ;71:116-20.

Impiego ed interruzione della terapia ormonale sostitutiva in donne con infarto miocardico: i risultati di uno studio nazionale danese

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è stata ampiamente usata nella prevenzione primaria e secondaria della coronaropatia nelle donne in post-menopausa fino alla fine degli anni '90 perché diversi studi osservazionali ne avevano dimostrato l'effetto cardioprotettivo.

Tuttavia, studi successivi (*Hulley S et al. JAMA 1998; 280: 605-13; Rossouw JE et al. JAMA 2002; 288: 321-33*) hanno smentito questi effetti benefici e pertanto la TOS non è più consigliata in prevenzione coronarica primaria o secondaria e le attuali linee guida internazionali ne raccomandano la sospensione nelle donne con infarto miocardico acuto.

Questo studio è stato effettuato allo scopo di caratterizzare lo schema di utilizzo e sospensione di TOS nelle donne in post-menopausa con infarto miocardico (IM) in Danimarca prima e dopo il 2002, quando l'uso generale di TOS si è ridotto drasticamente dopo i risultati del trial Women's Health Initiative (*Rossouw JE et al. JAMA 2002; 288: 321-33*).

Dai registri nazionali, contenenti dati sui ricoveri (The Danish National Patient Register) e sulla dispensazione dei farmaci presso le farmacie (The Danish Register of Medicinal Product Statistics), sono stati individuati tutte le donne danesi ≥ 40 anni ricoverate per IM nel periodo 1997-2005 e il loro utilizzo di TOS.

Sono state estrapolate le informazioni relative a comorbidità, trattamenti concomitanti (beta-bloccanti, ACE-inibitori, statine, sartani, clopidogrel, antagonisti della vitamina K e antidepressivi) nei 180 giorni precedenti il ricovero per IM e quelle riguardanti le prescrizioni di TOS. Sono state inoltre identificate tutte le pazienti con un pregresso infarto o una diagnosi per neoplasie mammarie o genitali nel periodo 1978-1996.

Sono stati esclusi i farmaci normalmente utilizzati a fini contraccettivi ad eccezione di un dispositivo intrauterino a base di progesterone, comunemente usato in post-menopausa.

La TOS copre un ampio spettro di prodotti chimici, formulazioni, vie di somministrazione e dosaggi, che è stato organizzato in sei categorie: (i) estrogeni per via orale, (ii) associazioni estrogeno-progestiniche continue per via orale, (iii) associazioni estrogeno-progestiniche cicliche per via orale, (iv) estrogeni o estrogeno-progestinici transdermici (TOS transdermica), (v) estrogeni vaginali e (vi) altre TOS.

Nel periodo in esame, 34.778 donne sono state ricoverate per IM. Le donne che avevano avuto un IM nel periodo 2000-2002 non presentavano una maggiore probabilità di impiego di TOS al

momento dell'evento infartuale rispetto al periodo 2003-2005; l'uso di TOS è stato inoltre associato ad un'età più giovane.

Delle 34.778 donne con IM, 8168 (23,5%) avevano avuto una prescrizione di TOS negli anni dal 1997 fino al loro ricovero per IM. Le percentuali di donne sottoposte a TOS al momento dell'IM nei periodi 1997-99, 2000-2002 e 2003-2005 sono state rispettivamente del 10,4%, 12,0% e 11,8%.

Delle 3979 donne trattate con TOS, 3112 erano ancora in vita dopo 365 giorni e di queste, l'87,4% ha riportato prescrizioni di TOS negli anni successivi alla dimissione.

Le categorie di TOS più utilizzate sono state gli estrogeni vaginali e gli estrogeni orali da soli o in associazioni continue (rispettivamente 46,6%, 28,7% e 23,6%). La percentuale di donne che ha continuato il trattamento con TOS nel primo anno dopo la dimissione è stata dell'85,0% nel periodo 2000-2002, ridottasi al 79,6% nel periodo 2003-2005.

L'uso di estrogeni vaginali è stato associato alla sospensione totale di TOS (OR 1,37; IC 95% 1,10-1,72), mentre l'uso di estrogeni per via orale da soli e l'uso ciclico di associazioni estrogeniche orali sono stati associati al cambiamento di TOS dopo IM (OR 2,33 [1,10-4,93] e 2,94 [1,35-6,39], rispettivamente).

Il maggior punto di forza di questo lavoro è, a detta degli autori, l'aver riportato informazioni complete e a livello nazionale su uso di TOS, co-morbilità e terapia farmacologica concomitante.

I limiti risiedono invece nella natura osservazionale dello studio, nella possibilità di fattori di confondimento non presi in considerazione e nel calcolo approssimativo di dosaggi e durata di TOS.

Inoltre, gli *odds ratio* riportati in questo studio non devono essere interpretati come rapporti di rischio, ma come indicatori della presenza o meno di una associazione.

La maggior parte delle donne che subiscono un infarto miocardico nel corso di TOS continua tale terapia dopo la dimissione; questo *trend* di utilizzo non è risultato sensibilmente modificato dopo il 2002.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: terapia ormonale sostitutiva, infarto del miocardio, studio osservazionale.

Riferimento bibliografico

Bretler DM et al. Use and discontinuation of hormone replacement therapy in women with myocardial infarction: a nationwide study. Br J Clin Pharmacol 2010; 71: 105-15.

Terapia di mantenimento con rituximab per due anni in pazienti affetti da linfoma follicolare allo stadio avanzato responsivi a rituximab in associazione a chemioterapia: i risultati dello studio PRIMA (Primary Rituximab and MAintenance)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Il linfoma follicolare è caratterizzato generalmente da una buona risposta alla chemioterapia di prima linea, tuttavia la malattia manifesta ripetute recidive con la necessità di ricorrenti interventi terapeutici.

Lo studio PRIMA ha valutato i potenziali benefici di una terapia di mantenimento con rituximab per due anni in pazienti affetti da linfoma follicolare rispondenti a terapia di prima linea con rituximab in associazione a chemioterapia.

Lo studio PRIMA, RCT di fase 3 multicentrico, randomizzato in aperto, è stato condotto nel periodo dicembre 2004-aprile 2007 presso 223 centri di 25 Paesi ed ha previsto una fase di induzione e una di mantenimento.

I criteri d'inclusione comprendevano: età >18 anni, diagnosi di linfoma follicolare non precedentemente trattato (di grado 1, 2 o 3a) diagnosticato tramite biopsia (eseguita non più di 4 mesi prima dell'inizio dello studio), almeno un criterio di massa tumorale elevata (una singola lesione di dimensioni >7 cm, tre noduli separati di dimensioni ≥ 3 cm, splenomegalia sintomatica, compressione d'organo causata dal tumore, versamento pleurico o peritoneale, concentrazioni sieriche aumentate di lattato deidrogenasi e B2-microglobuline, sintomi B). I pazienti, inoltre, dovevano avere un punteggio ≤ 2 sulla scala ECOG (relativa al performance status) ed una funzionalità ematologica adeguata.

I criteri di esclusione comprendevano: linfoma follicolare di grado 3b o trasformatosi in linfoma diffuso a grandi cellule B, coinvolgimento del sistema nervoso centrale, aspettativa di vita <6 mesi, storia pregressa di cancro, insufficienza renale o epatica, allergia agli anticorpi murini, infezione da HBV, HCV e HIV, interventi chirurgici maggiori od utilizzo di >20 mg/die di corticosteroidi nel mese precedente l'arruolamento.

Durante la fase d'induzione, i pazienti sono stati sottoposti a rituximab in associazione ad uno di tre possibili regimi chemioterapici: CVP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone; otto cicli), CHOP (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, prednisone; sei cicli) o FCM (fludarabina, ciclofosfamide, mitoxantrone; sei cicli). Rituximab 375 mg/m² ev è stato somministrato al giorno 1 di ciascun ciclo chemioterapico, con due ulteriori infusioni nei pazienti che ricevevano CHOP e FCM.

I pazienti che in seguito al trattamento d'induzione hanno ottenuto una risposta completa, una risposta completa non confermata o una risposta parziale sono passati alla seconda fase dello studio e sono stati randomizzati ad un trattamento di mantenimento per due anni con rituximab (375 mg/m² ogni 8 settimane) o alla sola osservazione. Attraverso un sistema computerizzato centralizzato, la randomizzazione è stata stratificata per regime di induzione, risposta al trattamento di induzione, regione geografica e centro.

L'obiettivo principale dello studio è stato valutare la sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS) dal momento della randomizzazione nel gruppo in mantenimento con rituximab rispetto al gruppo sottoposto a sola osservazione.

Gli obiettivi secondari sono stati: sopravvivenza senza eventi patologici (*event free*), tempo trascorso prima del successivo trattamento chemioterapico, tempo trascorso prima del successivo trattamento antilinfoma, sopravvivenza globale, tasso di risposta al termine della fase di mantenimento, sicurezza, effetti tossici e qualità della vita. L'analisi di efficacia è stata di tipo *intention to treat*.

Su 1019 pazienti risultati eleggibili alla seconda fase dello studio, 505 sono stati assegnati a rituximab e 513 alla sola osservazione (un paziente è deceduto durante la randomizzazione). Considerando un follow up medio di 36 mesi (IQR 30-42), la PFS è risultata del 74,9% (IC 95% 70,9-78,9) nel gruppo in mantenimento con rituximab (130 pazienti peggiorati) e del 57,6% (53,2-62,0) nel gruppo in osservazione (218 peggiorati). Il rischio di progressione della malattia è risultato significativamente ridotto nel gruppo trattato con rituximab (HR 0,55; 0,44-0,68; p<0,0001).

Inoltre, 102 pazienti trattati con rituximab e 167 nel gruppo in osservazione hanno iniziato un nuovo trattamento antilinfoma (regime chemioterapico per 80 pazienti in terapia di mantenimento e per 129 in osservazione).

Il rischio di decesso o di iniziare un nuovo trattamento antilinfoma o un nuovo trattamento chemioterapico è risultato inferiore nel gruppo in trattamento con rituximab rispetto al gruppo in osservazione.

La sopravvivenza *event free* è risultata superiore nel gruppo in mantenimento con rituximab (HR stratificato 0,59; 0,48-0,72). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi circa la sopravvivenza globale.

Dopo due anni dalla randomizzazione, 361 pazienti (71,5%) nel gruppo randomizzati a rituximab hanno raggiunto una risposta completa o una risposta completa non confermata rispetto a 268 pazienti (52,2%) nel gruppo in osservazione ($p=0,0001$). La sopravvivenza complessiva non è risultata significativamente differente tra i due gruppi (HR 0,87; 0,51-1,47).

Eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati segnalati in 121 pazienti (24%) del gruppo trattato con rituximab ed in 84 (17%) del gruppo in osservazione (risk ratio 1,46; 1,14-1,87; $p=0,0026$). Le infezioni (di grado 2-4) sono state l'evento avverso più comune, coinvolgendo rispettivamente 197 (39%) e 123 (24%) pazienti (risk ratio 1,62; 1,35-1,96; $p<0,0001$).

I risultati emersi da due questionari sulla qualità della vita (FACT-G e EORTC QLQ-C30) non hanno dimostrato differenze significative tra i due gruppi in studio.

Lo studio PRIMA ha dimostrato che una terapia di mantenimento per due anni con rituximab prolunga significativamente la sopravvivenza libera da progressione, ritarda un successivo trattamento antilinfoma o chemioterapico e migliora la qualità della risposta nei pazienti affetti da linfoma follicolare non precedentemente trattati e responsivi ad un primo trattamento con rituximab in associazione a chemioterapia.

In un commento all'articolo, si sottolinea come siano necessari periodi di follow up più lunghi per approfondire importanti questioni ancora irrisolte, come il profilo di tollerabilità a lungo termine di rituximab, l'eventuale sviluppo di resistenze, il costo-beneficio.

Sulla base delle conoscenze attuali, pertanto, sembra prematuro affermare che tutti i pazienti affetti da linfoma follicolare inizialmente trattati con rituximab+chemioterapia necessitino di una terapia di mantenimento.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) e *F Hoffmann-La Roche*. Alcuni autori hanno percepito onorari da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: rituximab, linfoma follicolare, RCT.

Riferimenti bibliografici

Salles G et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42-51.

Friedberg JW. Rituximab maintenance in follicular lymphoma: PRIMA. *Lancet* 2011; 377: 4-6.



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; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

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

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.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: webmaster@sifweb.org

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (sif@unito.it), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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