



Newsletter numero 95 del 15.02.2012

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

Sommario

- *Energy drinks*: tossicità e rischi per la salute
- Chemioterapia neoadiuvante e bevacizumab per il tumore della mammella HER2-negativo
- Aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia neoadiuvante per il cancro della mammella (studio NASBP B-40)
- Effetti di estradiolo e levonorgestrel somministrati per via orale sui marker di rischio cardiovascolare in donne in postmenopausa
- Consumo post-operatorio di oppioidi e la sua relazione con la funzione cognitiva negli anziani con frattura dell'anca.
- Associazione tra utilizzo di Inibitori di Pompa Protonica ed *outcome* cardiovascolari nella terapia con Clopidogrel e Ticagrelor: risultati dello studio PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*)
- Rivaroxaban in pazienti con sindrome coronarica acuta recente
- Associazione tra uso di bifosfonato e sopravvivenza dell'impianto dopo artroplastica totale del ginocchio o dell'anca: uno studio retrospettivo basato sulla popolazione
- Efficacia e sicurezza dell'estensione della profilassi con nevirapina in neonati allattati al seno da madri affette da HIV per la prevenzione della trasmissione postnatale del virus: lo studio HPTN 046

Energy drinks: tossicità e rischi per la salute (*)

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Il nuovo millennio ha visto il moltiplicarsi sul mercato dei cosiddetti *energy drinks*, bevande a base di caffeina. Negli ultimi 10 anni il consumo di queste bibite è aumentato considerevolmente arrivando a ricoprire il 20% del mercato delle bevande, con "Red Bull" e "V" che costituiscono il 95%. A fianco dell'aumento dei consumi, ospedali e centri antiveleno stanno registrando in parallelo un aumento delle intossicazioni da overdose di caffeina. I costituenti principali degli *Energy drinks* sono: caffeina in quantità variabile, estratti di guaranà, taurina e ginseng; possono essere inoltre presenti amminoacidi, vitamine e carboidrati. L'obiettivo di queste bevande è sostanzialmente migliorare le prestazioni in termini di durata, attenzione e concentrazione. La fascia di mercato a cui questi prodotti sono rivolti comprende sportivi, studenti e professionisti ai quali è richiesta una buona concentrazione; queste bevande vengono inoltre consumate dai ragazzi in discoteca per contrastare la stanchezza e in molti casi vengono associate a sostanze illegali quali ecstasy o altre amfetamine. Un altro problema da considerare con queste bevande è l'elevata quantità di zuccheri contenuti, altro fattore di rischio per un importante problema di sanità pubblica quale è l'obesità giovanile.

Le segnalazioni di reazioni avverse da queste bevande sono da ascrivere principalmente alla presenza di caffeina: i sintomi descritti sia dagli ospedali sia dai report dei centri antiveleno sono dovuti agli effetti simpaticomimetici della caffeina, ma in letteratura vi è scarsa documentazione al riguardo.

L'obiettivo dello studio era quello di descrivere l'epidemiologia e la tossicità correlate al consumo di *energy drinks* in Australia.

È stata condotta un'analisi retrospettiva sui dati raccolti dal *NSW Poisons Information Centre*, il più grande Centro in Australia, che riceve circa 110000 chiamate l'anno e ricopre circa il 50% delle chiamate di tutto il Paese per avvelenamenti/intossicazioni. Sono stati considerati i report dei centri antiveleno dal 2004 al 2010; le strategie di ricerca hanno incluso i seguenti campi: guaranà, caffeina, etanolo, additivi per cibi, *energy drinks*, alcool: altro/sconosciuto e sostanze-non-droghe: altro/sconosciuto. A causa dell'elevato numero di "sconosciuto" è stato applicato un filtro per trovare i risultati con i nomi dei principali *energy drinks* commercializzati in Australia. Per ingestione ricreazionale si intende l'assunzione consapevole della bevanda con l'intento di raggiungere uno stato di euforia o altri effetti; con ingestione pediatrica accidentale si intende l'assunzione non consapevole da parte di persone di età inferiore a 18 anni.

Tutti i casi sono stati rivisti manualmente per verificare il tipo di esposizione, l'assunzione concomitante di altre sostanze, le dosi, la marca della bevanda e le caratteristiche dei consumatori; per descrivere la distribuzione dei dati sono state utilizzate media, deviazione standard (SD), mediana e interquartile (IQR).

Nel corso dei 7 anni esaminati, sono stati raccolti dati delle 297 chiamate che sono state registrate relative all'esposizione ad *energy drinks*. Il numero di chiamate è aumentato da 12 del 2004 a 65 del 2010. Il tipo di esposizione è stato principalmente ricreazionale (217), pediatrica accidentale (62), a scopo autolesivo in aggiunta ad assunzione di altre sostanze (16), reazione allergica (1) ed esposizione pediatrica da latte materno. Il 60% delle chiamate sono pervenute tra le ore 17 e le ore 3 del mattino.

Per quanto riguarda il consumo ricreazionale, i consumatori erano adolescenti o giovani adulti, l'età mediana era 17 anni (IQR 15-21, range 11 - 60) e il 57% erano maschi. Il numero di bevande consumate in un'unica occasione variava molto (mediana 5 unità; IQR 3-8 unità, range 1-80 unità) e l'assunzione contemporanea di altre sostanze è stata registrata nel 46% dei consumatori ricreazionali; le sostanze maggiormente associate a queste bevande erano alcool e altri prodotti contenenti caffeina.

I sintomi più frequentemente riportati sono stati: tachicardia/palpitazioni (nei consumatori di sole *energy drinks* n=33; nei consumatori che associavano altre bevande a base di caffeina o alcool n=22), tremori (n=30, n=21), agitazione (n=29, n=22), disturbi gastrointestinali (n=29, n=29), angina pectoris/ischemia miocardica (n=6, n=8); vertigini/sincope (n=6, n=9), parestesie (n=6, n=3), insonnia (n=5, n=3), distress respiratorio (n=5, n=5), cefalea (n=4,

n=3). I sintomi sono stati riportati anche per un consumo di quantità entro le dosi consigliate dal produttore e riportate per l'87% per uso ricreazionale. I sintomi più frequenti erano correlati all'iperstimolazione del sistema simpatico; 21 casi hanno riportato seri sintomi di intossicazione con allucinazioni, convulsioni e ischemia miocardica. Centovenotto persone (di cui 51 consumatori esclusivi di *energy drinks*) hanno richiesto ricovero in pronto soccorso: 79 si sono presentati spontaneamente, mentre 49 vi sono stati inviati dal centro antiveleno, sulla base della descrizione telefonica della loro sintomatologia.

Per quanto riguarda l'ingestione pediatrica accidentale sono stati riportati 62 casi (età media 38 mesi; SD 24 mesi, *range* 7-120 mesi); di questi 14 avevano sintomi probabilmente legati alla bevanda energetica (il più frequente dei quali era l'agitazione) e 9 hanno richiesto il ricovero in ospedale.

Questo studio dimostra l'entità del problema correlato al consumo di *energy drinks*, che in Australia sta assumendo un'importanza crescente, in particolare tra gli adolescenti. Gli effetti collaterali, anche gravi, e la tossicità da *energy drinks* sono dovuti al contenuto di caffeina, a cui spesso si aggiunge l'associazione con alcol, stimolanti e altre sostanze contenenti caffeina. Nel 2009, il mercato delle *energy drinks* ha speso quasi 15 milioni di dollari in campagne di marketing solo in Australia e il target di consumatori include principalmente adolescenti e giovani adulti, ma anche professionisti. I consumatori rischiano di essere ignari della composizione delle bevande e del dosaggio di caffeina in esse contenuto, con il risultato che, con le poche o nulle avvertenze sui prodotti, il potenziale di overdose e intossicazione è sempre presente. Una lattina di bevanda energetica può contenere fino a 300 mg di caffeina, a cui si vanno ad aggiungere le fonti naturali di caffeina. Il guaranà, un estratto della pianta *Paullinia cupana*, presente in queste bevande, contiene caffeina, teobromina e teofillina in quantità variabili. Alcuni studi hanno suggerito che il contenuto di caffeina del guaranà (40-80 mg per ogni grammo di estratto) non è sempre dichiarato sulla confezione; quindi la dose di caffeina può essere superiore a quella quotata nella lista degli ingredienti della bevanda. Il guaranà attualmente non è imputato avere altri effetti avversi ad eccezione della potenziale tossicità da caffeina; allo stesso modo, la taurina, un aminoacido che si ritrova in molti *energy drinks*, è presumibilmente inotropo, ma considerato non tossico alle dosi tipicamente impiegate. È contenuto anche ginseng, un estratto di erbe noto per le sue presunte proprietà afrodisiache e stimolanti che è presente in quantità inferiori ai dosaggi giornalieri normalmente impiegati. Anche per questa sostanza non sono indicati effetti tossici; tuttavia è noto che può determinare molteplici e importanti interazioni farmacologiche che possono diventare clinicamente rilevanti a seconda della quantità di ginseng ingerito, della dose e della frequenza di assunzione dei farmaci con i quali interagisce. In particolare, anche 50 mg di caffeina può indurre tachicardia e agitazione. Infine, in caso di sovradosaggio, l'intossicazione da caffeina può mimare l'avvelenamento da anfetamine e portare a convulsioni, psicosi, aritmie cardiache e, potenzialmente, anche se raramente, morte.

Nel 2009, è stato riportato un decesso correlato al consumo di *energy drinks*; l'ECG ha dimostrato che il paziente aveva un'ischemia miocardica acuta, probabilmente causata da un vasospasmo coronarico caffeina-indotto. Il *trend* di abuso e di tossicità sembra essere in aumento tra gli adolescenti e il numero di unità di *energy drinks* ingerite supera di gran lunga i livelli massimi consigliati. Alcuni produttori suggeriscono un consumo giornaliero massimo di caffeina di 200 mg, che equivale a circa 625 ml di bevanda energetica (una lattina e un quarto).

La varietà di sintomi riportati nello studio è in linea con la sintomatologia da overdose di caffeina e, potenzialmente, uso improprio di stimolanti. Quasi il 60% delle chiamate di report è giunto dal pronto soccorso, suggerendo quindi che il ricovero è necessario in una percentuale significativa di casi. Deve inoltre essere fonte di preoccupazione, anche se si è verificato in una minoranza di soggetti, una tossicità grave che può portare a complicanze cardiache (ischemia coronarica, aritmie) e/o neurologiche (allucinazioni, psicosi, convulsioni).

I limiti di questa analisi retrospettiva annoverano i metodi non standardizzati di indagine e di codifica che possono avere portato alla sottostima di esposizioni, co-ingestioni e sintomi. Non sono inoltre stati analizzati gli *outcome* dei soggetti che sono stati ricoverati. Dal momento che il NSWPIC comprende circa il 50% di tutte le chiamate ai centri antiveleni in Australia, questi risultati possono solo parzialmente riflettere le tendenze nazionali.

Data la chiara evidenza di tossicità e il crescente numero di ricoveri associati al consumo di

energy drinks, soprattutto nella popolazione adolescente, le autorità dovrebbero regolamentarne il mercato e aumentare la consapevolezza del problema. Inoltre la commercializzazione di tali prodotti dovrebbe includere un'etichettatura con appropriate avvertenze sanitarie così come è richiesto per le compresse di caffeina (OTC), con cui condividono effetti e potenziale di overdose.

Parole chiave: energy drinks, intossicazione da caffeina, studio retrospettivo

Riferimento bibliografico

Gunja N. et al, Energy drinks: health risks and toxicity. Med J Aust. 2012 Jan 16;196(1):46-9.

Nota:

* *Gli Energy Drinks sono stati argomento di un Position Paper della SIF pubblicato nel Dicembre 2007, nel quale venivano evidenziati i possibili rischi per la salute dovuti alla presenza di caffeina, taurina ed altre sostanze stimolanti e gli eventuali pericoli derivanti dall'abitudine, sempre più consolidata da parte dei più giovani, di associarle a alcolici o superalcolici. Se ne è registrato il consumo anche da parte di sportivi con l'intento di migliorare le performance, e anche in quest'ambito bisogna prestare attenzione ai possibili effetti tossici della caffeina sulla conduzione cardiaca o sulla disidratazione a cui già normalmente vanno incontro gli atleti (può infatti essere peggiorata dall'attività diuretica della caffeina); oltre ovviamente agli altri ben noti effetti della caffeina. Le conclusioni di questo documento ricalcano quelle del lavoro di Gunja: sarebbe necessaria una regolamentazione ministeriale, quantomeno aggiungendo sulle confezioni le avvertenze sui rischi di un consumo incongruo e alcune precauzioni d'uso o controindicazioni per particolari gruppi di soggetti (cardiopatici, ipertesi). Va inoltre ricordato che in alcuni Paesi come Danimarca e Norvegia non è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio, in Francia il Ministero della Salute li ha classificati come medicinali impedendone di fatto la vendita nella grande distribuzione, mentre la Gran Bretagna, pur consentendone il commercio, ne sconsiglia l'uso a donne gravide, ai minori e ai cardiopatici.*

Chemioterapia neoadiuvante e bevacizumab per il tumore della mammella HER2-negativo

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

L'efficacia della chemioterapia neoadiuvante, misurata dal tasso di responsività patologica completa (assenza di malattia invasiva ed intraduttale nella mammella e nei linfonodi ascellari), varia a seconda dei diversi sottotipi di tumore mammario. Il presente lavoro si focalizza sul gruppo 1 delle pazienti del studio di fase 3 GeparQuinto: pazienti con tumori della mammella privi di recettore di tipo 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2-negativi), operabili o localmente avanzati, trattati con una chemioterapia neoadiuvante con antracicline e taxani e randomizzati o a trattamento simultaneo con bevacizumab o a nessuna terapia aggiuntiva. Bevacizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di crescita vascolare endoteliale A, in tre studi riguardanti i trattamenti di prima linea per cancro mammario HER2-negativo metastatico, ha determinato un moderato ma significativo miglioramento della responsività globale e della sopravvivenza libera da progressione quando aggiunto alla chemioterapia.

Obiettivo primario era il confronto tra i tassi di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante con o senza bevacizumab in pazienti con tumore della mammella primario HER 2-negativo.

Endpoint secondari comprendevano gli effetti tossici, l'aderenza al trattamento, i tassi di responsività del cancro mammario e dei linfonodi ascellari, valutati dall'esame fisico e dagli esami di *imaging* (ecografia, mammografia, risonanza magnetica) prima dell'intervento chirurgico, i tassi di stadiazione tumorale T0 e Tis (*in situ*) dopo la terapia neoadiuvante indipendentemente dalla situazione linfonodale, il tasso di stadiazione tumorale T0 o TisN0 (nessuna malattia invasiva residua a livello mammario e linfonodale) dopo la terapia neoadiuvante ed il tasso di conservazione della mammella. L'efficacia era valutata in base a sottogruppi predefiniti secondo lo stadio del tumore (operabile [stadio clinico T1-T3, N0-N2] vs localmente avanzato [T4 o stadio clinico N3]) e lo stato dei recettori ormonali (tumori-

recettori-positivi [recettori per estrogeni, recettori per il progesterone, o entrambi $\geq 10\%$] vs tumori-recettori-negativi [entrambi i recettori $<10\%$]).

Sono state arruolate donne con carcinoma mammario primario invasivo, unilaterale o bilaterale, non trattate in precedenza, con diagnosi di cancro al seno confermata istologicamente mediante biopsia. Lo stato HER2 del tumore doveva essere negativo secondo il HercepTest (Dako; punteggio di 0 o 1+, in un intervallo possibile da 0 a 3+, dove valori più alti indicano maggiore sovra-espressione) o ibridazione *in situ* (un punteggio di 2+ sul HercepTest e senza amplificazione genica). Le lesioni tumorali dovevano avere una dimensione ≥ 2 cm alla palpazione o diametro massimo ≥ 1 cm all'esame ecografico. Le pazienti erano eleggibili in qualsiasi fase della malattia, purché ritenuta adeguata per chemioterapia adiuvante (ad esempio, tumori di stadio clinico T3 o T4, tumori-recettori-negativi, o recettori-positivi con stadio clinico N+ [nel caso di tumori T2] o positivi per linfonodo sentinella [nel caso di tumori T1]). Altri criteri di inclusione erano: normale funzionalità cardiaca (frazione di eiezione ventricolare $\geq 55\%$), anamnesi negativa per pregressa malattia cardiaca accertata o sospetta, nessun pregresso evento tromboembolico, non diatesi emorragiche o coagulopatia note, nessuna malattia clinicamente significativa con effetto sulla funzione gastrointestinale, nessun intervento di chirurgia maggiore negli ultimi 28 giorni o programmato per il periodo dello studio e nessun trattamento concomitante con altri farmaci antitumorali o in fase di studio.

Tutte le pazienti avevano assunto epirubicina (alla dose di 90 mg/m^2 di superficie corporea) associata a ciclofosfamide (alla dose di 600 mg/m^2), entrambi somministrati il giorno 1, ogni 3 settimane per quattro cicli, seguiti da quattro cicli di docetaxel alla dose di 100 mg/m^2 il giorno 1 e ogni 3 settimane. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere otto cicli di bevacizumab (alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 3 settimane a partire dal giorno 1 del primo ciclo di epirubicina e ciclofosfamide) o nessun trattamento aggiuntivo.

Gli esami ematici e biochimici sono stati eseguiti a cadenza settimanale e la lesione bersaglio ed i linfonodi regionali sono stati esaminati mediante palpazione ad ogni ciclo; un'ecografia mammaria è stata ripetuta dopo ogni secondo ciclo e, insieme alla mammografia, prima dell'intervento chirurgico al seno; un ecocardiogramma è stato ripetuto dopo quattro cicli di terapia e prima dell'intervento chirurgico; la responsività patologica tumorale e l'infiltrazione dei linfonodi regionali sono state valutate dal patologo: la responsività patologica completa è stata definita come stadio patologico T0 e N0 dopo terapia neoadiuvante; la responsività clinica completa è stata definita come l'assenza di evidenza di malattia mammaria all'ecografia o alla mammografia o all'esame fisico.

Dal novembre 2007 al giugno 2010 sono state arruolate 1948 pazienti presso 126 centri in Germania e 1 centro in Svizzera. Le caratteristiche basali delle pazienti erano equamente bilanciate tra i due gruppi. La mediana delle dimensioni del tumore in entrambi i gruppi era 40 mm alla palpazione e 29 mm all'ecografia.

- **Efficacia:** 144 pazienti trattate con epirubicina e ciclofosfamide seguite da docetaxel (14,9%) e 176 pazienti trattate con epirubicina e ciclofosfamide seguite da docetaxel più bevacizumab (18,4%) hanno presentato una responsività patologica completa (stadio T0N0) (OR con l'aggiunta di bevacizumab 1,29; $p = 0,04$). I tassi di responsività patologica completa con l'associazione di bevacizumab aumentano al 20,5% se si include il coinvolgimento linfonodale (stadio T0N0/+), al 21,7% nel caso si includa la malattia non invasiva residua nella mammella (stadio T0/isN0) ed al 24,6% se si includono entrambi (stadio T0/isN0/+); questi tassi erano più alti rispetto ai corrispondenti nel gruppo epirubicina e ciclofosfamide seguiti da docetaxel. Tra le 663 pazienti con tumori triplo-negativi, i tassi di responsività patologica completa erano pari al 27,9% nel gruppo epirubicina e ciclofosfamide seguite da docetaxel ed al 39,3% nel gruppo epirubicina e ciclofosfamide seguite da docetaxel più bevacizumab ($p = 0,003$) e tra le 1262 pazienti con tumori-recettori-positivi i corrispondenti tassi erano 7,8% e 7,7% ($p = 1,00$). Il tasso complessivo di responsività clinica, determinata mediante palpazione ed *imaging*, era più alto nel gruppo che aveva ricevuto bevacizumab rispetto al gruppo senza bevacizumab associato (87,4% vs 79,6%). Il tasso di chirurgia conservativa del seno era identico (66,6%) in entrambi i gruppi di trattamento.

- **Aderenza al trattamento:** Delle 969 pazienti del gruppo epirubicina-ciclofosfamide senza bevacizumab, 221 (22,8%) non hanno mostrato alcuna responsività del tumore e 111 (11,5%) hanno interrotto la terapia neoadiuvante. Delle 956 pazienti del gruppo epirubicina-ciclofosfamide più bevacizumab, 150 (15,7%) non hanno mostrato alcuna responsività del tumore, 126 (13,2%) hanno interrotto la chemioterapia e 47 (4,9%) hanno interrotto solo il

trattamento con bevacizumab. Gli otto cicli di bevacizumab sono stati somministrati al 79,8% delle pazienti.

- **Sicurezza:** Effetti tossici bevacizumab-specifici, come sanguinamento ed ipertensione arteriosa, si sono verificati più frequentemente nel gruppo con bevacizumab rispetto al gruppo senza bevacizumab. L'associazione di bevacizumab ad epirubicina e ciclofosfamide seguite da docetaxel ha determinato un tasso maggiore di effetti avversi di grado 3 o 4, fra cui neutropenia febbrile, infezioni, mucositi e sindrome mano-piede. Il tasso di complicanze chirurgiche è stato generalmente basso, ma numericamente più alto nel gruppo con bevacizumab. Durante il trattamento è stato registrato un decesso in ciascun gruppo.

Lo studio ha dimostrato che l'associazione di bevacizumab alla chemioterapia neoadiuvante con antracicline e taxani può aumentare il tasso di responsività patologica completa in pazienti con cancro al seno operabile o localmente avanzato HER2-negativo; nello specifico, l'effetto di bevacizumab riguarda principalmente pazienti affette da tumore mammario triplo-negativo (OR 1,67).

I dati presentati hanno tuttavia necessità di un *follow-up* a lungo termine per poter rendere pienamente comprensibile questa opzione di trattamento.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: Bevacizumab, chemioterapia neoadiuvante, tumore della mammella.

Referenze bibliografiche

von Minckwitz G et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *NEJM* 2012; 366:299-309.

Aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia neoadiuvante per il cancro della mammella (studio NASBP B-40)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Nelle pazienti con cancro metastatico della mammella, il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) A, e gli antimetaboliti capecitabina e gemcitabina si sono dimostrati capaci di migliorare gli *outcome* quando aggiunti ai chemioterapici appartenenti alla classe dei tassani.

Lo studio randomizzato di Fase III, condotto dal National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NASBP) B-40, che ha coinvolto pazienti con cancro della mammella HER2 negativo e operabile, ha cercato di determinare: (1) se l'aggiunta di capecitabina o di gemcitabina a docetaxel, seguito da doxorubicina + ciclofosfamide possa migliorare gli *outcome*; (2) gli effetti dell'aggiunta di bevacizumab a questi regimi di chemioterapia neoadiuvante.

Sono state eleggibili le donne con cancro della mammella diagnosticato tramite *core needle biopsy*. Criteri di eleggibilità sono stati la presenza nella mammella di un tumore primario palpabile di diametro ≥ 2 cm; stadiazioni del tumore T1c-T3, dei noduli N0-N2a e delle metastasi M0; *performance status* (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) 0-1*; frazione di eiezione ventricolare sinistra normale. La randomizzazione è stata bilanciata per l'età all'arruolamento (≤ 49 anni vs ≥ 50 anni), la dimensione clinica del tumore (2,0-4,0 cm vs $\geq 4,1$ cm), lo *status* dei recettori degli ormoni (tumore positivo per il recettore degli estrogeni, positivo per il recettore del progesterone, o entrambi vs negativo per il recettore degli estrogeni, negativo per il recettore del progesterone), e lo *status* clinico dei noduli (negativo vs positivo). Tra il 5 gennaio 2007 e il 30 giugno 2010, 1206 pazienti sono state randomizzate a uno dei tre regimi di chemioterapia neoadiuvante: gruppo docetaxel (n=400), 4 cicli di docetaxel (100 mg/m² di superficie corporea, e.v., il giorno 1 del ciclo) ogni 3 settimane, seguiti da 4 cicli di doxorubicina+ciclofosfamide (rispettivamente, 60 mg e 600 mg/m² di

superficie corporea, e.v., ogni 3 settimane); gruppo docetaxel-capecitabina (n=405), capecitabina (825 mg/m² di superficie corporea, per os, bid, i giorni 1-14) aggiunta al docetaxel (75 mg/m² di superficie corporea, e.v., il giorno 1), seguite da i cicli di doxorubicina+ciclofosfamide; gruppo docetaxel-gemcitabina (n=401), gemcitabina (1000 mg/m² di superficie corporea, e.v., il giorno 1 e 8), aggiunta al docetaxel (75 mg/m² di superficie corporea, e.v., il giorno 1), seguite da i cicli di doxorubicina+ciclofosfamide. Metà delle pazienti (nei tre gruppi rispettivamente, 199, 201, e 204) sono state randomizzate a ricevere in aggiunta bevacizumab (15 mg/kg, e.v., ogni 3 settimane) durante ciascuno dei primi 6 cicli di chemioterapia e ulteriori 10 dosi ogni 3 settimane dopo l'intervento chirurgico.

L'endpoint primario è stata la percentuale di risposta patologica completa nella mammella (assenza di evidenza istologica di cellule tumorali invasive nel campione chirurgico della mammella). Gli endpoint secondari sono state la percentuale di risposta patologica completa nella mammella e nei noduli (assenza di evidenza istologica di cellule tumorali invasive nella mammella, nei noduli ascellari e in quelli non ascellari sentinella), la percentuale di risposta clinica completa al termine della porzione del programma di chemioterapia basata su docetaxel e al termine dell'intera sequenza del programma di chemioterapia; la percentuale di pazienti con insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la *New York Heart Association* (NYHA); gli effetti tossici, compresi gli eventi cardiaci diversi dall'insufficienza cardiaca.

All'arruolamento le caratteristiche delle pazienti e dei tumori sono state ben bilanciate tra i gruppi: età ≤49 anni, ~52%, 50-59 anni, ~30%, ≥60 anni, ~18%; razza bianca, ~83%, nera, ~14%, altra, ~3%; dimensione clinica del tumore, 2-4 cm, ~47%, >4 cm, ~53%; status clinico dei linfonodi, positivi ~46%, negativi ~54%; status per i recettori degli ormoni, positivo, ~60%, negativo, ~40%; grado istologico del tumore, basso, ~7%, intermedio, ~35%, alto, ~56%, sconosciuto, ~2%.

Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i tre regimi di trattamento nella percentuale di risposta patologica completa sia nella mammella (32,7% con docetaxel, 29,7% con docetaxel-capecitabina, e 31,8% con docetaxel-gemcitabina; p=0,69) sia nella mammella e nei noduli (rispettivamente, 25,8%, 23,2% e 26,9%, P=0,51). Le percentuali di risposta nei tre gruppi sono state simili dopo i quattro cicli a base di docetaxel (rispettivamente, 36,6%, 32,3%, e 40,2%; p=0,09) e dopo l'intero programma di chemioterapia (rispettivamente, 58,3%, 55,4% e 56%; p=0,74). Le percentuali di pazienti che sono state sottoposte a intervento conservativo della mammella sono state simili tra i tre gruppi (rispettivamente, 46%, 43% e 50%).

L'aggiunta di bevacizumab ha significativamente aumentato le percentuali di risposta patologica completa nella mammella, dal 28,2% al 34,5% (p=0,02). L'effetto dell'anticorpo è stato più pronunciato nel sottogruppo delle pazienti con tumori positivi per i recettori degli ormoni (15,1% senza bevacizumab vs 23,2% con bevacizumab, p=0,007) e meno pronunciato in quello delle pazienti con tumori negativi (47,1% vs 51,5%; p=0,34). La percentuale di risposta patologica completa nella mammella è significativamente aumentata quando il bevacizumab è stato aggiunto al regime docetaxel-capecitabina (36,1% vs 23,5%, p=0,009), ma non quando è stato aggiunto a quello docetaxel-gemcitabina (35,8% vs 27,6%, p=0,10) oppure a quello docetaxel (31,6% vs 33,7%, p=0,75). La terapia con bevacizumab ha aumentato la percentuale di risposta patologica completa nella mammella e nei noduli, ma la differenza nell'intera coorte non è stata significativa (23,0% senza bevacizumab vs 27,6% con bevacizumab; p=0,08); la significatività è stata invece raggiunta nel sottogruppo di pazienti con tumori positivi per i recettori degli ormoni (11,1% senza bevacizumab vs 16,8% con bevacizumab; p=0,03). L'aggiunta dell'anticorpo allo schema di chemioterapia neoadiuvante ha aumentato la percentuale di risposta clinica completa (51,7% senza bevacizumab vs 61,5% con bevacizumab; p<0,001). L'effetto è stato più pronunciato nel sottogruppo delle pazienti con tumori positivi ai recettori degli ormoni (50,7% vs 62,2%; p=0,003) e meno marcato in quello delle pazienti con tumori negativi per i recettori degli ormoni (53,1 vs 60,4%; p=0,14).

Hanno completato la terapia programmata l'83% delle pazienti che non ha ricevuto bevacizumab e il 78% di quelle che lo ha ricevuto. L'aggiunta di capecitabina o di gemcitabina ha aumentato la frequenza degli effetti tossici. Nel gruppo docetaxel-capecitabina questo aumento è stato in gran parte conseguente all'incidenza della sindrome mano-piede di grado 2 e 3. Nel gruppo docetaxel-gemcitabina, l'effetto tossico che ha mostrato il maggior aumento di frequenza, rispetto a docetaxel da solo, è stata la neutropenia. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia ha altresì aumentato gli effetti tossici, in particolare la percentuale di

ipertensione, di mucosite e di sindrome mano-piede. Nei gruppi delle pazienti che hanno ricevuto l'anticorpo è stato osservato un significativo aumento nella percentuale di disfunzione del ventricolo sinistro. In totale 8 pazienti (1,3%) che hanno ricevuto bevacizumab, rispetto a una paziente (0,2%) che non l'ha ricevuto, hanno avuto disfunzioni del ventricolo sinistro di grado 3 (n=8) o di grado 4 (1 nel gruppo bevacizumab); la maggioranza dei casi (12) sono stati di grado 2 (11 nel gruppo bevacizumab). È stata rilevata una bassa incidenza di complicazioni cicatriziali nel gruppo che ha ricevuto l'anticorpo, ma la percentuale è stata comunque maggiore rispetto al gruppo che non l'ha ricevuto (2% vs 0%; p=0,002).

Nelle pazienti con cancro della mammella HER2 negativo operabile l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia neoadiuvante aumenta significativamente la frequenza di risposta patologica completa.

Parole chiave: chemioterapia neoadiuvante, bevacizumab, cancro della mammella, studio randomizzato di Fase III.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da sponsor pubblici e da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Bear HD, et al., Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. NEJM 2012;366:310-320.

* *Performance status (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG):* 0 = la paziente è pienamente attiva e capace di svolgere tutte le attività svolte prima della malattia senza alcuna restrizione; 1 = la paziente ha restrizioni nell'attività fisica estenuante ma è deambulante e capace di svolgere un lavoro leggero o sedentario come le mansioni domestiche leggere o il lavoro d'ufficio.

Nell'editoriale di accompagnamento, gli autori osservano che gli studi GBG44 e NSABP B-40 (entrambi trattati in questa NewsLetter) hanno dimostrato un significativo aumento nella percentuale di risposta patologica completa. Tuttavia, nei due studi sono state adottate definizioni differenti dell'*endpoint* primario: in GBG44, la risposta patologica completa è stata definita come l'assenza di tumore residuo nella mammella o nei noduli; in NSABP B-40, quella meno stringente di tumore residuo solo nella mammella. Nello studio GBG44, l'aggiunta del bevacizumab ha determinato un aumento della percentuale complessiva di risposta patologica completa del 3,5% (p=0,04). Nello studio NSABP B-40, la differenza è stata non solo significativa, ma anche maggiore (6,3%; p=0,02). Tuttavia, quando è stata adottata la definizione più stringente di risposta patologica completa nella mammella e nei noduli, la differenza si è ridotta e non è più stata statisticamente significativa (4,6%; p=0,08). Inoltre, le analisi dei sottogruppi hanno rivelato risultati contraddittori. Nello studio GBG44, la terapia con bevacizumab ha aumentato significativamente le percentuali di risposta patologica completa nelle pazienti con tumori mammari negativi per i recettori degli ormoni. In quello NSABP B-40, l'anticorpo ha determinato in questo sottogruppo non più che una *trend* favorevole. Al contrario, questo studio ha dimostrato un significativo aumento della percentuale di risposta patologica completa nelle pazienti con tumori positivi per i recettori degli ormoni che hanno ricevuto l'anticorpo, mentre in GBG44 non è stato rilevato alcun beneficio in questo sottogruppo. Le differenze nei criteri di inclusione e nel disegno dello studio, in particolare l'inclusione nello studio GBG44 di pazienti con malattie più avanzate, la differenza nella sequenza dei regimi di terapia e l'esclusione delle pazienti che non hanno risposto ai primi 4 cicli nello studio GBG44, sono potenziali spiegazioni di queste discrepanze. Degno di nota il fatto che alla luce anche di studi precedenti, i benefici esercitati da bevacizumab nelle pazienti con tumori positivi ai recettori degli ormoni sono inattesi e dovrebbero pertanto essere la base per generare nuove ipotesi di lavoro. È anche auspicabile che le analisi in corso possano suggerire biomarcatori robusti e predittivi della risposta a bevacizumab che, permettendo di rifinire la selezione delle pazienti, consentiranno di aumentare i benefici clinici complessivi esercitati da questo farmaco nelle pazienti con cancro della mammella. Questi due studi non risolvono l'attuale controversia che circonda la terapia con bevacizumab, che va ben oltre l'aspetto dell'angiogenesi nei tumori, coinvolgendo questioni più ampie, tra le quali il ricorso agli *endpoint* surrogati negli studi clinici. In questo scenario va ricordato che il 18 novembre 2011 la FDA ha revocato la sua precedente (2008) approvazione dell'uso dell'anticorpo come

trattamento di prima linea del cancro della mammella HER2-negativo metastatico. Gli studi GBG44 e NSABP B-40 sono tra i primi a fornire dati sulla terapia neoadiuvante e sono stati progettati sulla plausibile assunzione che *endpoint* clinici surrogati debbano essere adottati nel caso del cancro mammario, dato che le pazienti vivono comunque più a lungo della durata dello studio e tipicamente ricevono molte altre terapie sistemiche, che possono essere confondenti rispetto all'*endpoint* di sopravvivenza complessiva. Un'analisi della sopravvivenza in entrambi gli studi è peraltro prematura. La potenziale predittività degli *endpoint* surrogati (ad es., la sopravvivenza libera da progressione nel caso dei tumori metastatici, la risposta patologica completa in quello degli studi sulle terapie neoadiuvanti) rimane una questione irrisolta. Se i dati sulle recidive e sulla sopravvivenza ottenuti negli studi in corso sulla terapia adiuvante e neoadiuvante con bevacizumab confermeranno i benefici osservati in pazienti con un cancro in stadio iniziale, allora non solo si potrà chiarire questa questione, ma soprattutto sarà validato l'uso di questi *endpoint* surrogati e potrà quindi essere messa in discussione la recente decisione della FDA relativa a bevacizumab. Infine, riferendosi alla situazione statunitense, gli autori concludono che in un contesto nel quale le spese per le cure in oncologia sono insostenibili, qualsiasi beneficio sulla sopravvivenza ottenuto con bevacizumab, o con qualsiasi altro farmaco della "target therapy" servirà a controbilanciare il considerevole aumento dei costi della farmacoterapia oncologica moderna.

Riferimento bibliografico

Montero AJ, Vogel C. Fighting fire with fire: rekindling the bevacizumab debate. NEJM 2012; 366: 374-375.

Effetti di estradiolo e levonorgestrel somministrati per via orale sui marker di rischio cardiovascolare in donne in postmenopausa

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Attualmente esistono dati contrastanti circa l'utilizzo della terapia ormonale (HT) in menopausa per la prevenzione delle patologie cardiovascolari. Diversi *trial* su larga scala hanno mostrato un aumento del rischio di coronaropatie (CHD) in seguito a HT, mentre altri studi più recenti hanno messo in evidenza come il trattamento ormonale, se intrapreso all'inizio della menopausa, possa determinare effetti benefici a livello cardiovascolare. Recentemente un regime terapeutico a dosaggio basso (1 mg) o ultra-basso (0,5 mg) di estradiolo orale micronizzato (mE₂) associato o meno a 40 µg di levonorgestrel (LNG) si è dimostrato efficace nell'alleviare i sintomi della menopausa e migliorare la ridotta densità ossea.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare i cambiamenti nei marker di rischio cardiovascolare indotti dal trattamento con dosi basse o ultra-basse di mE₂ e LNG in donne in postmenopausa.

Lo studio comprendeva 3 *trial* randomizzati e placebo-controllati indipendenti. E' stata fatta un'analisi *post-hoc* al fine di esaminare i cambiamenti nei *marker* di rischio cardiovascolare, fra cui i livelli dei lipidi sierici, lipoproteine e parametri della coagulazione, indotti dalla HT.

Trial 1: si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato e placebo-controllato, per confrontare gli effetti di un trattamento di 8 settimane con dosi basse o ultra-basse di mE₂ vs placebo in donne con i sintomi della menopausa. Sono state reclutate donne di età compresa tra 40 e 65 anni, in menopausa fisiologica (ultimo ciclo mestruale più di un anno prima dell'inizio dello studio o 6-12 mesi con livelli sierici di E₂ ≤ 20 pg/ml e FSH ≥ 30 mIU/ml) o con menopausa chirurgica (più di un mese da ooforectomia bilaterale o isterectomia con livelli sierici di E₂ ≤ 20 pg/ml e FSH ≥ 30 mIU/ml). Le donne dovevano, inoltre, presentare sintomi vasomotori, compresi 3 o più episodi di *flushing* al giorno nella settimana precedente l'arruolamento. Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere 0,5 o 1 mg/die di mE₂ o placebo per 8 settimane. L'*endpoint* primario è stata la valutazione della riduzione del numero degli episodi di *flushing*. Sono stati, inoltre, saggiati, prima e dopo l'inizio del trattamento, colesterolo totale (TC), colesterolo-HDL (HDL-C), colesterolo-LDL (LDL-C), trigliceridi (TG), fibrinogeno, tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT).

Lo studio è stato completato da 210 donne. Il trattamento con 1 mg di mE₂ ha determinato una riduzione significativa a 8 settimane dei livelli di LDL-C ($p < 0,05$), mentre TC, HDL-C e TG non risultavano modificati in modo significativo, così come i parametri della coagulazione.

Trial 2: è stato effettuato uno studio multicentrico, randomizzato e placebo-controllato sugli effetti della somministrazione per 24 settimane di mE₂ e LNG in donne con sintomi della menopausa. Sono state reclutate donne di età compresa tra 20 e 65 anni, in menopausa fisiologica (ultimo ciclo mestruale più di un anno o 6 mesi prima dell'inizio dello studio, con livelli sierici di E₂ ≤ 20 pg/ml e FSH ≥ 30 mIU/ml) o in menopausa chirurgica (più di 3 mesi dall'ooforectomia bilaterale). Le donne dovevano, inoltre, presentare sintomi vasomotori (*flushing* o sudorazione profusa) o atrofia vaginale. Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere 1 mg/die di mE₂ e 10, 20 o 40 μ g/die di LNG per 24 settimane. L'endpoint primario è stata la percentuale di donne con endometrio atrofico calcolata valutando l'endometrio tramite biopsia al termine del trattamento. Sono stati, inoltre, prelevati campioni di sangue prima e 4, 16, e 24 settimane dopo l'inizio del trattamento per la valutazione dei lipidi sierici e dei parametri della coagulazione, incluse l'attività antitrombinica e delle proteine C e S. Lo studio è stato completato da 194 donne. I valori di TC sono risultati significativamente diminuiti dal trattamento con 1 mg/die di mE₂ a prescindere dalla dose di LNG concomitantemente assunta: nel gruppo +LNG 10 μ g: $p = 0,0097$; +LNG 20 μ g: $p < 0,0001$; +LNG 40 μ g: $p < 0,0001$), così come i valori di LDL-C (gruppo +LNG 10 μ g: $p = 0,0245$; gruppo +LNG 20 μ g: $p = 0,0002$, gruppo +LNG 40 μ g: $p = 0,0258$). I livelli di HDL-C a 24 settimane sono stati significativamente inferiori solo nel gruppo randomizzato a ricevere mE₂ con 40 μ g/die di LNG ($p = 0,0140$), mentre i TG hanno subito una riduzione significativa sia con 20 μ g/die ($p = 0,0190$) che con 40 μ g/die di LNG ($p = 0,0017$). PT, APTT, fibrinogeno ed attività della proteina S non hanno subito variazioni rispetto al controllo, mentre sono state osservate significative diminuzioni dell'attività antitrombinica: gruppo +LNG 10 μ g: $p < 0,0001$; gruppo +LNG 20 μ g: $p < 0,0001$; gruppo +LNG 40 μ g: $p < 0,0001$. Diminuzioni significative sono state osservate anche nei livelli proteina C, anche in questo caso non dipendente dalla dose di LNG: gruppo +LNG 10 μ g, $p < 0,0070$; gruppo +LNG 20 μ g: $p < 0,0011$, gruppo +LNG 40 μ g: $p < 0,0001$.

Trial 3: è stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato e placebo-controllato per confrontare gli effetti della somministrazione per 52 o 104 settimane di dosi basse o ultra-basse (0,5 mg) di mE₂ con o senza LNG (40 μ g) in donne in menopausa con ridotta massa ossea. Sono state reclutate donne di età compresa tra 45 e 75 anni, in menopausa fisiologica (ultimo ciclo mestruale più di un anno prima dell'arruolamento) o con menopausa chirurgica (più di un anno dall'ooforectomia bilaterale) con ridotta densità minerale ossea lombare (L₂₋₄, T score^a $\leq -2,5$). Le partecipanti che non avevano subito isterectomia sono state randomizzate a ricevere 0,5 mg/die o 1 mg/die di mE₂ con 40 μ g/die di LNG o placebo per le prime 52 settimane. Le donne che avevano subito isterectomia sono state randomizzate a ricevere placebo o 0,5 mg/die o 1 mg/die di mE₂ per le prime 52 settimane. Per le successive 52 settimane le partecipanti che avevano assunto mE₂ hanno continuato con lo stesso trattamento, mentre quelle trattate con placebo hanno ricevuto 1 mg/die di mE₂. A tutte le donne in esame è stata somministrata una supplementazione di 500 mg/die di calcio e 200 UI di vitamina D₃. L'endpoint primario è stata la valutazione dell'aumento della densità minerale ossea lombare. Sono stati, inoltre, prelevati dei campioni di sangue prima e dopo 4, 12, 28, 52, 56, 64, 80 e 104 settimane di trattamento per la valutazione dei livelli dei lipidi sierici, lipoproteina a, apolipoproteine AI (Apo AI), AII (Apo AII) e B (Apo B), glucosio e parametri della coagulazione. Infine, sono state misurate la pressione diastolica e sistolica. Centonovantacinque donne hanno completato le prime 52 settimane del trial. I livelli di TC sono risultati ridotti in seguito a trattamento con 0,5 mg/die o 1 mg/die di mE₂ con 40 μ g/die di LNG vs placebo: gruppo mE₂ 0,5 mg + LNG 40 μ g e gruppo mE₂ 1mg + LNG 40 μ g: $p < 0,0001$. Per quanto riguarda i livelli di HDL, sono risultati significativamente ridotti i livelli di HDL-C: gruppo mE₂ 0,5mg + LNG 40 μ g: $p = 0,0342$; gruppo mE₂ 1mg + LNG 40 μ g: $p < 0,0001$), di HDL-C₂, solo per quanto riguarda il gruppo trattato con mE₂ 1mg + LNG 40 μ g ($p < 0,0001$). Sia nel gruppo mE₂ 0,5mg + LNG 40 μ g che in quello mE₂ 1mg + LNG 40 μ g le HDL-C₃ sono risultate significativamente ridotte vs il gruppo placebo, rispettivamente $p = 0,0466$ e $p = 0,0004$. I livelli di LDL-C sono risultati inferiori in seguito a trattamento con 0,5 mg/die o 1 mg/die di mE₂ con 40 μ g/die di LNG vs placebo ($p = 0,0091$ e $p < 0,0001$, rispettivamente). Infine, i TG sono diminuiti rispetto al gruppo placebo sia nel gruppo mE₂ 0,5mg + LNG 40 μ g ($p = 0,0005$) che nel gruppo mE₂ 1 mg + LNG 40 μ g ($p = 0,0016$). La

lipoproteina a sierica non si è ridotta in modo statisticamente significativo, mentre i livelli delle apolipoproteine sono diminuiti in entrambi i gruppi di trattamento: Apo AI (gruppo mE₂ 0,5mg + LNG 40 µg vs gruppo placebo: p=0,0012; gruppo mE₂ 1mg + LNG 40 µg vs gruppo placebo: p<0,0001); Apo AII (gruppo mE₂ 0,5mg + LNG 40 µg vs gruppo placebo: p=0,0015; gruppo mE₂ 1mg + LNG 40 µg vs gruppo placebo: p<0,0001); Apo B (gruppo mE₂ 0,5mg + LNG 40 µg vs gruppo placebo: p=0,001; gruppo mE₂ 1mg + LNG 40 µg vs gruppo placebo: p<0,0001). Tra gli altri parametri analizzati sono state osservate riduzioni non significative della PT e dei livelli di fibrinogeno, mentre l'APTT è rimasto invariato. L'attività antitrombinica è significativamente diminuita in entrambi i gruppi di trattamento: gruppo mE₂ 0,5mg + LNG 40 µg vs gruppo placebo: p=0,0150; gruppo mE₂ 1mg + LNG 40 µg vs gruppo placebo: p<0,0001. Infine, anche per quanto riguarda la proteina C, si è osservata una riduzione statisticamente significativa nei due gruppi di trattamento: gruppo mE₂ 0,5mg + LNG 40 µg: p=0,0002; gruppo mE₂ 1mg + LNG 40 µg: p<0,0001. Nessun effetto è stato osservato sui livelli di glucosio e sulla pressione sanguigna.

La HT con 1 mg o 0,5 mg di mE₂ e LNG porta ad una diminuzione dei livelli sierici di TC, HDL-C, LDL-C e TG, senza influenzare significativamente i parametri della coagulazione e della fibrinolisi.

Il limite della presente analisi risiede nel fatto che i trial presi in esame non sono stati progettati per valutare in prima istanza il rischio di CHD.

Parole chiave: terapia ormonale sostitutiva, estradiolo, levonorgestrel, rischio cardiovascolare, studio randomizzato vs placebo.

Riferimento bibliografico: Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet. 2012 Jan 19.

Note

^a T score: punteggio per la valutazione della densità ossea, calcolato secondo deviazione standard rispetto al valore normale.

Consumo post-operatorio di oppioidi e la sua relazione con la funzione cognitiva negli anziani con frattura dell'anca

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La relazione tra l'assunzione di analgesici oppioidi e il delirio post-operatorio, nella gestione del dolore negli adulti anziani dopo intervento chirurgico per correzione della frattura dell'anca, è ancora scarsamente definita. Se, infatti, la somministrazione di oppioidi può essere un fattore di rischio per l'insorgenza di delirio post-operatorio nell'anziano, è stato anche dimostrato che il dolore a riposo può essere esso stesso un fattore di rischio per l'insorgenza di delirio. Alla luce di queste osservazioni, non è quindi ancora chiaro se è la somministrazione di oppioidi o il dolore che favorisce la precipitazione di un delirio post-operatorio.

L'obiettivo dello studio è stato quello di definire il rapporto tra il consumo di oppioidi e l'incidenza di delirio post-operatorio dopo un intervento chirurgico di correzione della frattura dell'anca in pazienti anziani.

L'indagine è stata condotta tra Aprile 2005 e Luglio 2009 presso il Servizio di frattura dell'anca (*Hip Fracture Service, HFS*) del *Bayview Medical Center di Baltimora (USA)*, che si occupa della gestione del dolore postoperatorio secondo un percorso clinico stabilito.

Dopo firma del consenso informato, sono stati arruolati in questo studio prospettico 236 soggetti ≥ 65 anni che hanno avuto una frattura traumatica dell'anca, sottoposti ad un intervento chirurgico di correzione della frattura. Sono stati esclusi dallo studio 102 soggetti con diagnosi di delirio pre-operatorio accertata attraverso il *Confusion Assessment Method (CAM)**. Dopo l'intervento chirurgico, eseguito in anestesia generale o spinale secondo la

preferenza del paziente, i pazienti sono stati trasferiti nell'Unità di Terapia Post-anestesia (*PostAnesthesia Care Unit*, PACU) o nell'Unità di Terapia Intensiva (*Intensive Care Unit*, ICU) e successivamente in reparto.

La gestione del dolore postoperatorio nella PACU era basata su un algoritmo sviluppato in precedenza, adattato per l'utilizzo di idromorfone per via endovenosa. È stato definito un adeguato sollievo dal dolore un punteggio ≤ 3 su una scala di valutazione numerica orale da 0 (nessun dolore) a 10 (peggiore dolore immaginabile). Nel momento in cui i pazienti manifestavano dolore, venivano invitati a valutare oralmente l'intensità del proprio dolore a riposo. Se il dolore era > 3 , veniva somministrato idromorfone e.v. con incrementi da 0,1 a 0,2 mg ogni 5 minuti. Il dolore veniva poi rivalutato ogni 5 minuti fino a quando il punteggio era ≤ 3 . Nel reparto di terapia intensiva (ICU) è stato utilizzato un algoritmo simile, con utilizzo di morfina invece di idromorfone. Dopo il trasferimento in reparto, circa il 25% degli pazienti che hanno ricevuto morfina e.v. hanno richiesto un'analgesia controllata dal paziente stesso (*Patient Controlled Analgesia*, PCA). La dose della morfina nella PCA era stata standardizzata con boli di 0,5-1 mg, un intervallo di 6 minuti e senza infusione basale. La PCA è stata interrotta quando il paziente ha ripreso una dieta normale, c'è stato un adeguato controllo del dolore e non c'è stata richiesta di PCA per almeno 8 ore. Il passaggio alla terapia antalgica orale è stato effettuato nel più breve tempo possibile, con la somministrazione per os di paracetamolo (500-1000 mg ogni 8 ore), ossicodone (2,5-10 mg ogni 4 ore) o entrambi per il trattamento del dolore episodico intenso.

Gli infermieri della PACU, della ICU e di reparto erano stati istruiti per misurare i livelli del dolore a riposo nei pazienti, utilizzando la stessa scala di valutazione descritta precedentemente. La misura è stata effettuata ogni 15 minuti nella PACU se il paziente era sveglio e ogni 4 ore nel reparto ospedaliero. I punteggi del dolore non sono stati ottenuti nei pazienti intubati nell' ICU, nei pazienti che hanno riportato una disfunzione cognitiva secondaria non verbale o in pazienti che non erano in grado di interagire significativamente con lo staff medico. Oltre alla valutazione preoperatoria del delirio, il geriatra o un infermiere di ricerca addestrato hanno valutato il delirio nella mattinata del giorno post-operatorio 2, utilizzando la CAM.

I criteri per la "probabile demenza" si sono basati su un punteggio < 24 della scala *Mini-Mental State Examination* in assenza di delirio pre-operatorio o sulla base di una storia documentata di demenza, in base al giudizio del medico di medicina generale o sulla base della determinazione dello stato di demenza pre-operatoria da parte del geriatra. Indipendentemente dal metodo di valutazione della demenza, i pazienti con un risultato positivo sono stati classificati con "probabile demenza".

L'età media dei pazienti era $81,5 \pm 7,1$ anni; 66 (28%) pazienti hanno avuto una diagnosi di probabile demenza, in genere soggetti più anziani ($83,8 \pm 6,0$ anni) e più malati (punteggio comorbidità di Charlson** = $7,8 \pm 3,3$) rispetto a quelli senza demenza. I pazienti che hanno manifestato delirio post-operatorio (N = 60; 25,4%) avevano un più alto punteggio di comorbidità di Charlson ($7,7 \pm 3,9$) e avevano una maggiore probabilità di presentare probabile demenza ($p < 0,001$) rispetto a quelli che non hanno manifestato il delirio.

Nessuna differenza è stata osservata tra la presenza di una diagnosi di probabile demenza ($p = 0,38$) o incidenza di delirio post-operatorio ($p = 0,18$) rispetto all'utilizzo dell'anestesia spinale o generale.

Dei 236 pazienti, 213 (90%) hanno ricevuto oppioidi nel periodo post-operatorio, di cui 55 (83%) con demenza e 158 (93%) senza demenza ($p = 0,047$). Non è stata rilevata alcuna associazione tra l'assunzione di un qualsiasi oppioide e l'incidenza di delirio post-operatorio ($p = 0,61$) nei pazienti con ($p = 0,33$) e senza ($p = 0,40$) demenza.

Dopo il trasferimento in reparto, i pazienti con probabile demenza e quelli con delirio post-operatorio avevano una minore probabilità di ricevere una PCA rispetto ai pazienti cognitivamente intatti. L'utilizzo di PCA non ha avuto effetto sul consumo di oppioidi ($p = 0,33$) o sui punteggi del dolore ($p = 0,62$). Nessuna differenza è stata osservata nel numero dei pazienti che hanno riportato dolori forti (punteggio > 6) dopo almeno un giorno dall'intervento rispetto al delirio o alla demenza. I pazienti che erano cognitivamente intatti e non hanno manifestato delirio hanno riportato un dolore forte (punteggio > 6) nel 12,5% dei casi almeno dopo un giorno post-operatorio, rispetto al 13,9% per coloro che erano cognitivamente intatti e sono diventati deliranti ($p > 0,99$). La probabile demenza non era associata a complicanze

infettive e cardiovascolari, anche se i pazienti che hanno manifestato il delirio avevano più probabilità di avere complicazioni cardiovascolari.

Come rivelato dall'analisi longitudinale, la probabile demenza, ma non il delirio post-operatorio, è stata associata con un uso significativamente inferiore di oppioidi ($p < 0,001$ per la demenza; $p = 0,12$ per il delirio, $p = 0,04$ per la loro interazione; Wald chi-quadrato = 142,8, gradi di libertà $-df = 7$). Inoltre, la dose degli oppioidi ($p = 0,59$) nei giorni 1 e 2 post-operatori non era predittiva dell'incidenza di delirio. Il delirio post-operatorio non ha modificato i punteggi del dolore ($p = 0,24$), mentre i pazienti con probabile demenza avevano punteggi del dolore più bassi ($p < 0,001$). Così, la demenza, con o senza delirio, è stata associata ad un minor consumo di oppioidi e a punteggi del dolore più bassi.

Questo studio non ha rilevato alcuna associazione tra l'uso di un qualsiasi oppioide assunto dopo un intervento di correzione della frattura dell'anca e l'incidenza di delirio nei soggetti con o senza demenza. Il delirio post-operatorio non è stato associato con la dose cumulativa di analgesico oppioide. Inoltre, la dose di oppioidi somministrata nei giorni 1 e 2 post-operatori non è stata predittiva dell'incidenza di delirio.

I più importanti fattori predittivi di incidenza di delirio nel post-operatorio sono la presenza di demenza ed il ricovero nel reparto di terapia intensiva, mentre l'uso di analgesici oppioidi non è legato all'incidenza di delirio in una popolazione anziana sottoposta a intervento chirurgico per correzione della frattura dell'anca.

In conclusione, nel paziente anziano, il timore di delirio post-operatorio non dovrebbe impedire l'uso di una terapia con un analgesico oppioide, sufficiente a raggiungere un livello generalmente accettato di comfort negli adulti anziani con o senza preesistente deficit cognitivo. Questo studio, infatti, non ha rivelato alcuna relazione tra consumo di oppioidi e delirio post-operatorio, e tra dolore a riposo e delirio.

Gli autori sottolineano diversi limiti dello studio, principalmente il fatto che il delirio post-operatorio sia stato definito solo al secondo giorno postoperatorio, in modo che non è stato possibile determinare la relazione tra il consumo di oppioidi e il delirio post-operatorio su base longitudinale. Infatti, il delirio post-operatorio di solito si presenta approssimativamente nelle 24 ore dopo l'intervento e si risolve nella maggior parte delle persone entro 48 ore. Inoltre, i pazienti con demenza probabile possono non aver riportato correttamente il grado di dolore, a causa del decadimento cognitivo e quindi possono aver ricevuto una minor dosaggio di analgesico oppioide.

Parole chiave: oppioidi, anziani, delirio post-operatorio

Conflitto d'interesse: Un autore è stato consulente e ha ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Sieber FE et al. Postoperative opioid consumption and its relationship to cognitive function in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59 (12): 2256-62.

Note

*** Confusion Assessment Method (CAM)** è considerato il metodo più utile per la diagnosi di delirium. Il CAM identifica i criteri necessari per la diagnosi, che sono: 1. Alterazione acuta dello stato psichico, 2. Sintomi fluttuanti nel corso di minuti o ore, 3. Disturbi dell'attenzione, 4. Alterazione dei livelli di coscienza, 5. Disorganizzazione del pensiero. I primi tre criteri più il quarto o il quinto devono essere presenti per confermare la diagnosi di delirium. Il CAM può anche evidenziare il delirium in presenza di demenza.

**** Indice di Charlson.** È l'indice di comorbidità attualmente più utilizzato. Le patologie sono raggruppate in 4 classi, valutate da 1 a 6. È stata successivamente aggiunta una correzione che va applicata al punteggio di base in considerazione dell'età. Tale indice è stato utilizzato soprattutto in pazienti anziani affetti da neoplasie, da malattia di Alzheimer ed in pazienti anziani cardioperati.

Associazione tra utilizzo di Inibitori di Pompa Protonica ed outcome cardiovascolari nella terapia con Clopidogrel e Ticagrelor: risultati dello studio PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes)

A cura del Dott. Vincenzo Urso

Le recenti linee guida di pratica clinica raccomandano l'utilizzo di una doppia terapia antiaggregante piastrinica in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) associata o meno a sovraslivellamento del tratto ST; tale terapia è basata fundamentalmente sull'utilizzo di acido acetilsalicilico (ASA) ed inibitori del recettore piastrinico per l'ADP P2Y₁₂, come clopidogrel. L'utilizzo di inibitori di pompa protonica (PPIs) in pazienti in terapia con clopidogrel sembrerebbe essere associato ad un aumento degli eventi cardiovascolari, ma i dati a tal riguardo sono contrastanti. Diversi studi hanno dimostrato che il trattamento con PPIs riduce l'efficacia antiaggregante di clopidogrel. Il fenomeno sembra essere causato dall'inibizione del citocromo P450 isoenzima 2C19 (CYP2C19), il quale gioca un ruolo importante nella conversione del clopidogrel nel suo metabolita attivo. Diversamente ticagrelor non richiede bio-trasformazione e non sembra interagire con la famiglia dei PPIs.

Alla luce di questi dati è stata indagata la possibile relazione esistente tra uso di PPIs e comparsa di eventi cardiovascolari in pazienti con ACS, randomizzati a ricevere clopidogrel o ticagrelor, attraverso una sub-analisi, pre-specifica e non randomizzata dello studio PLATO.

Lo studio PLATO (studio di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato) ha coinvolto 18.624 pazienti, randomizzati a ricevere clopidogrel (n=9.291; dose carico 300 mg e dose di mantenimento 75 mg) o ticagrelor (n=9.333; dose carico 180 mg e dose di mantenimento 90 mg). Lo studio includeva pazienti con ACS associata a sovraslivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, che dovessero essere sottoposti ad intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI) o che presentassero almeno 2 delle seguenti caratteristiche: deviazione del tratto ST; positività dei markers di necrosi miocardica; età superiore a 60 anni; precedente infarto del miocardio (MI) o intervento di bypass aorto-coronarico (CABG); coronaropatia (con stenosi $\geq 50\%$ in più di 2 vasi); precedente ictus ischemico, attacco ischemico transitorio (TIA), stenosi carotidea ($\geq 50\%$), rivascolarizzazione cerebrale; diabete mellito; ostruzione arteriosa periferica; insufficienza renale cronica (*clearance* della creatinina $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$). I principali criteri di esclusione comprendevano: aumentato rischio di sanguinamento (sanguinamento attivo, intervento di chirurgia maggiore nei 30 giorni precedenti lo studio), anemia clinicamente rilevante o trombocitopenia, necessità di terapia continuativa con anticoagulanti orali e malattia epatica moderata/severa.

L'utilizzo di PPIs o altri farmaci quali gli antagonisti del recettore H₂, precedentemente e successivamente alla randomizzazione clopidogrel vs. ticagrelor, era a discrezione del medico del paziente. Se il paziente avesse iniziato o interrotto l'utilizzo di PPIs dopo l'arruolamento nel *trial* PLATO sarebbero state condotte delle analisi addizionali al fine di valutare il rischio di eventi avversi in rapporto alla durata del trattamento con PPIs ed alla lunghezza del *follow-up*. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla comparsa di morte per cause cardiovascolari (CV), MI o ictus ischemico, a 12 mesi. Gli *endpoint* secondari comprendevano la mortalità per tutte le cause, morte per cause CV o MI non fatale, qualsiasi MI, trombotosi di stent coronarici e sanguinamento maggiore non in corso di CABG. Tutti gli *endpoint* sono stati giudicati da un comitato clinico indipendente non a conoscenza del trattamento assegnato al paziente (clopidogrel o ticagrelor), mentre l'uso di PPIs non veniva celato.

Dei 18.624 pazienti arruolati nel *trial* PLATO, 18.610 (99,9%) documentavano l'impiego di PPIs prima della randomizzazione, mentre 6.539 (35,2%) continuavano ad assumere PPIs. Di questi: 3.200 (48,9%) assumevano omeprazolo, 1.967 (30,1%) pantoprazolo, 764 (11,7%) esomeprazolo, 510 (7,8%) lansoprazolo e 97 (1,5%) rabeprazolo.

La lunghezza mediana del *follow-up* è stata di 358 (25°, 75° percentili: 265, 369) giorni.

L'associazione tra uso di PPIs e l'*endpoint* primario (morte per cause CV, MI, ictus ischemico) non è risultata significativa ($p=0,96$). Per i pazienti del braccio clopidogrel, il tasso di *Kaplan-Meier** dell'*endpoint* primario era pari al 13% per coloro che assumevano PPIs al momento della randomizzazione (n=3.255) ed al 10% per quelli che non erano trattati con PPIs (n=6.041) [HR non aggiustato 1,22, intervallo di confidenza al 95% (95% IC) 1,08-1,39]. Per i

pazienti del braccio ticagrelor il tasso dell'*endpoint* primario era dell'11% per i soggetti che assumevano PPIs (n=3.284) e del 9,2% per coloro che non assumevano PPIs (n=6.040) (HR non aggiustato 1,23, 95% IC 1,07-1,41). Dopo avere aggiustato i potenziali fattori di confondimento e la propensione ad inserire i pazienti nel gruppo PPI al momento della randomizzazione, rimaneva una significativa associazione tra uso di PPIs ed *endpoint* primario, sia per i pazienti trattati clopidogrel (HR aggiustato 1,20, 95% CI 1,04-1,38) che per quelli trattati con ticagrelor (HR aggiustato 1,24, 95% CI 1,07-1,45), p=0,72. Similmente l'utilizzo di PPIs precedentemente alla randomizzazione era associato ad un più alto tasso di decessi per cause CV/MI, MI, mortalità per tutte le cause e per cause CV, sanguinamenti maggiori (compresi quelli non in corso di CABG), sia nel gruppo clopidogrel che ticagrelor, mentre l'utilizzo di PPIs durante la terapia antiaggregante non era associato in modo statisticamente significativo a nessuno di questo *endpoint*.

L'utilizzo di PPIs, ed in particolare di omeprazolo, prima della randomizzazione era associato ad un più alto tasso per l'*endpoint* primario composito a 30 giorni, sia nel gruppo clopidogrel (HR non aggiustato 1,31, 95% CI 1,10-1,57; HR aggiustato 1,46, 95% CI 1,19-1,79) che ticagrelor (HR non aggiustato 1,37, 95% CI 1,10-1,65; HR aggiustato 1,45, 95% CI 1,17-1,79). I pazienti che precedentemente allo studio erano stati trattati con farmaci inibitori della secrezione acida di tipo non PPI (i.e. antagonisti H₂) presentavano lo stesso tasso per gli *endpoint* primari rispetto al gruppo PPI (PPI vs. non-PPI: clopidogrel HR non aggiustato 0,98, 95% CI 0,79-1,23; ticagrelor HR non aggiustato 0,89, 95% CI 0,73-1,10). Al contrario, i pazienti che non erano stati mai trattati con farmaci che inibiscono la secrezione acida prima dell'arruolamento presentavano una riduzione significativa del tasso di mortalità per cause CV, MI, o ictus ischemico (PPI vs. nessun trattamento: clopidogrel HR non aggiustato 1,29, 95% CI 1,12-1,49; ticagrelor HR non aggiustato 1,30, 95% CI 1,14-1,49).

È stato effettuato un sottostudio di farmacogenetica su 4.903 soggetti arruolati nel gruppo clopidogrel, attraverso il quale si sono osservati coloro che presentavano perdita funzionale di uno dei due alleli codificanti per il CYP2C19 e che assumevano PPIs (n=434) precedentemente alla randomizzazione. Questi soggetti presentavano un tasso più elevato di mortalità CV/MI/ictus ischemico rispetto ai pazienti che non portavano tale perdita funzionale e che non avevano assunti PPIs prima dell'arruolamento (n=2.418): 7,8% vs. 3,3% (HR non aggiustato 1,55, 95% IC 1,15-2,09). Analogamente, la mortalità CV/MI 7,6% vs. 2,9% (HR non aggiustato 1,63, 95% CI 1,19-2,22), la mortalità per tutte le cause 2,5% vs. 1,0% (HR non aggiustato 1,67, 95% CI 1,03-2,71), le trombosi dello stent coronario 2,6% vs. 0,6% (HR non aggiustato 2,73, 95% CI 1,37-5,43), i sanguinamenti maggiori 8% vs. 5,2% (HR non aggiustato 1,46, 95% CI 1,08-1,96) erano più frequenti in coloro che avevano una perdita funzionale allelica.

La comparazione del tasso di eventi primari in altri 2 gruppi (perdita della funzione allelica + nessun uso precedente di PPIs [n=954;4,7%], e funzione allelica normale + uso precedente di PPIs [n=1097;4,9%], rispettivamente) dimostrava che la ridotta funzione dell'allele codificante per il CYP2C19 determinava un aumentato rischio di eventi ischemici nel gruppo clopidogrel indipendentemente dall'utilizzo di PPIs.

L'uso di PPIs è risultato indipendentemente associato ad un elevato tasso di eventi CV in pazienti con ASC in trattamento con clopidogrel. Tuttavia, una simile associazione è stata osservata fra eventi CV ed uso di PPIs durante la terapia con ticagrelor e con altri farmaci inibitori della secrezione acida non-PPIs. Poiché l'associazione fra uso di PPIs ed eventi avversi può essere attribuibile a fattori di confondimento, l'impiego di PPIs è più da considerarsi un marker che una causa di aumento del tasso di eventi CV.

Parole chiave: clopidogrel/ticagrelor, PPI, eventi cardiovascolari, studio PLATO.

Riferimento bibliografico:

Shaun G. Goodman et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes with Clopidogrel and Ticagrelor: Insights from PLATO. *Circulation*. 2012 Jan 18.

Note

* E' una modalità di analisi dei dati, ottenuti da una coorte di soggetti, che consente di stimare la probabilità che un determinato evento si produca in un determinato istante nel tempo.

Rivaroxaban in pazienti con sindrome coronarica acuta recente

A cura delle Dott.sse Antonella Dell'Orfano e Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

I pazienti con sindrome coronarica acuta recente sono esposti al rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti, nonostante il trattamento antiaggregante a lungo termine con aspirina e un inibitore del recettore dell'ADP (es., clopidogrel). Questo rischio potrebbe essere legato, almeno in parte, all'eccessiva produzione di trombina che persiste ben oltre l'insorgenza dell'evento acuto. Ciò ha determinato un crescente interesse per la valutazione del ruolo degli anticoagulanti orali in seguito a sindrome coronarica acuta. Rivaroxaban è un anticoagulante orale in grado di inibire selettivamente il fattore Xa che gioca un ruolo centrale nella trombosi; l'inibizione di tale fattore con dosi ridotte di rivaroxaban potrebbe migliorare gli esiti cardiovascolari nei pazienti con una sindrome coronarica acuta recente.

Gli autori di questo studio hanno valutato il trattamento con rivaroxaban a basse dosi (2,5 mg o 5 mg, due volte al giorno) come terapia aggiuntiva in pazienti con sindrome coronarica acuta recente, con lo scopo di determinare un regime a basso dosaggio clinicamente efficace.

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, ha arruolato pazienti con età ≥ 18 anni che avevano manifestato sintomi indicativi di una sindrome coronarica acuta e ai quali era stato diagnosticato un infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), un infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) o un'angina instabile. Sono stati inclusi nello studio anche pazienti al di sotto dei 55 anni di età che erano affetti da diabete mellito o che avevano presentato un infarto del miocardio precedente in aggiunta all'evento indice. I criteri di esclusione comprendevano: conta delle piastrine $< 90.000/\text{mm}^3$, livello di emoglobina $< 10 \text{ g}/100 \text{ ml}$, o *clearance* della creatinina $< 30 \text{ ml}/\text{min}$ al momento dello *screening*; sanguinamento gastrointestinale clinicamente significativo nei 12 mesi precedenti la randomizzazione; emorragia intracranica precedente; ictus ischemico pregresso o attacco ischemico transitorio in pazienti che assumevano contemporaneamente aspirina e una tienopiridina (clopidogrel e/o ticlopidina). L'arruolamento è stato effettuato entro 7 giorni dal ricovero in ospedale per sindrome coronarica acuta. La condizione dei pazienti doveva essere stata stabilizzata prima dell'arruolamento, con le procedure iniziali di gestione del paziente completate (es, rivascularizzazione). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per ricevere, rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno, rivaroxaban 5 mg due volte al giorno o placebo, con un *follow-up* massimo di 31 mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia medica standard che includeva aspirina a basse dosi e una tienopiridina, in accordo con le linee guida. La randomizzazione è stata stratificata sulla base del piano di utilizzo della tienopiridina. I pazienti sono stati visitati a 4 e 12 settimane, e successivamente ogni 12 settimane. La durata media del trattamento con il farmaco in studio è stata di 13,1 mesi. Tra i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio, un'interruzione precoce del trattamento si è verificata nel 26,9% dei pazienti del gruppo rivaroxaban 2,5 mg, nel 29,4% dei pazienti del gruppo rivaroxaban 5 mg e nel 26,4% dei pazienti del gruppo placebo. Le ragioni più comuni di interruzione di rivaroxaban sono state insorgenza di reazioni avverse e decisione dei pazienti. L'*endpoint* primario di efficacia era un *endpoint* composito che comprendeva decesso per cause cardiovascolari, infarto del miocardio o ictus (ischemico, emorragico, o ictus per causa incerta). L'*endpoint* di efficacia secondario comprendeva decesso per tutte le cause, infarto del miocardio, o ictus. L'analisi di efficacia è stata effettuata sulla base di un *intention-to-treat* (ITT) modificata che includeva i pazienti randomizzati e gli eventi *endpoint* che si erano verificati dopo la randomizzazione e non oltre il completamento della fase di trattamento dello studio (data di fine trattamento globale), 30 giorni dopo l'interruzione permanente precoce del farmaco in studio, o 30 giorni dopo la randomizzazione per pazienti che non avevano ricevuto il farmaco in studio.

L'analisi di sensibilità per l'efficacia è stata condotta con l'uso di un ITT che includeva pazienti che erano stati randomizzati e tutti gli eventi *endpoint* che si erano verificati dopo la randomizzazione, fino alla data di fine trattamento globale. L'analisi di sicurezza primaria includeva tutti i pazienti che erano stati sottoposti a randomizzazione e che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio, con valutazione condotta dal periodo di

somministrazione della prima dose del farmaco in studio fino a due giorni dopo l'interruzione del farmaco.

Lo studio è stato condotto da Novembre 2008 a Settembre 2011; sono stati randomizzati 15.526 pazienti da 766 centri in 44 Paesi. Rivaroxaban riduce in maniera significativa la frequenza dell'*endpoint* di efficacia primario rispetto al placebo, con una percentuale rispettivamente dell'8,9 % e del 10,7% (HR nei gruppi rivaroxaban, 0,84; 95% IC, 0,74-0,96; $p=0,008$), con miglioramento significativo sia per la dose bisettimanale di 2,5 mg (9,1% vs 10,7%, $p=0,02$) sia per la dose bisettimanale di 5 mg (8,8% vs 10,7%, $p=0,03$). La dose bisettimanale di 2,5 mg di rivaroxaban riduce il tasso di morte da cause cardiovascolari (2,7% vs 4,1%, $p=0,002$) e da altre cause (2,9% vs 4,5%, $p=0,002$), un beneficio in termini di sopravvivenza che non è stato osservato con la dose bisettimanale di 5 mg. Se confrontato con il placebo, rivaroxaban aumenta il tasso di sanguinamento maggiore non correlato ad impianto di bypass artero-coronarico (2,1% vs 0,6%, $p<0,001$) e di emorragia endocranica (0,6% vs 0,2%, $p=0,009$), senza un significativo aumento di sanguinamento fatale (0,3% vs 0,2%, $p=0,66$) o di altri eventi avversi. La dose bisettimanale di 2,5 mg determina meno sanguinamenti con esito fatale rispetto alla dose bisettimanale di 5 mg (0,1% vs 0,4%, $p=0,04$). L'incidenza di eventi avversi che non erano legati al sanguinamento era simile nei gruppi rivaroxaban e placebo; in particolare le alterazioni epatiche, cliniche e di laboratorio, erano simili nei pazienti trattati con rivaroxaban e in quelli trattati con placebo, con livelli di alanina-amino-transferasi più di tre volte superiori ai valori normali e livelli di bilirubina totale più di due volte superiori ai valori normali, nello 0,2% di pazienti in ciascun gruppo di studio.

Nei pazienti con crisi coronarica acuta recente, rivaroxaban riduce il rischio di morte da cause cardiovascolari, infarto del miocardio o ictus e aumenta il rischio di sanguinamento maggiore e di emorragia intracranica, ma non il rischio di emorragia fatale. L'aggiunta di un'anticoagulazione a basse dosi con rivaroxaban può rappresentare una nuova strategia di trattamento in pazienti con una sindrome coronarica acuta recente.

Parole chiave: rivaroxaban, sindrome coronarica acuta, studio randomizzato di fase III.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Johnson & Johnson e Bayer Healthcare. Alcuni autori di questo studio hanno ricevuto compensi da diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Mega J. L. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2012; 366: 9-19.

Associazione tra uso di bifosfonato e sopravvivenza dell'impianto dopo artroplastica totale del ginocchio o dell'anca: uno studio retrospettivo basato sulla popolazione

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'osteoartrite è la causa principale di artroplastica. L'intervento di revisione dell'artroplastica (effettuato da circa il 3% dei pazienti entro 5 anni) ha meno probabilità di successo ed è più costoso. La causa più comune di revisione è il riassorbimento dell'osso sul quale si appoggia l'artroplastica. Alcuni studi hanno già cercato di evidenziare se il trattamento con bifosfonati diminuisce la necessità di revisione, sempre utilizzando tuttavia *endpoint* surrogati, quale, ad esempio, la migrazione dell'impianto.

Obiettivo dello studio è stato quello di verificare se il trattamento con bifosfonati aumenti la sopravvivenza delle protesi totale del ginocchio e dell'anca.

Lo studio ha utilizzato un database del Regno Unito, considerando i pazienti che hanno subito artroplastica del ginocchio o dell'anca dal 1986 al 2006. Il database riguarda 6,5 milioni di pazienti, seguiti da 433 medici, scelti come rappresentativi dell'intera popolazione del Regno Unito. I pazienti sono stati inclusi nell'analisi solo se di età >40 anni al momento dell'artroplastica. Sono stati esclusi i pazienti con diagnosi di artrite reumatoide e quelli con anamnesi di frattura dell'anca prima dell'intervento. Usando questi criteri, i pazienti inclusi

nello studio sono stati 41995, di cui 23269 con artroplastica dell'anca e 18726 con artroplastica del ginocchio. Nella valutazione della frequenza di revisione, per ciascun paziente è stato considerato un periodo massimo successivo all'artroplastica di 15 anni.

Obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare la sopravvivenza dell'impianto valutata come il tempo trascorso tra l'artroplastica e l'eventuale revisione, in funzione dell'utilizzo di bifosfonati. I bifosfonati considerati sono stati alendronato, etidronato, ibandronato, and risedronato. Sono stati considerati utilizzatori di bifosfonati due tipologie di pazienti: 1) quelli ai quali è stato prescritto un bifosfonato per 6 mesi, almeno 6 mesi prima della revisione e che hanno avuto una grande *compliance*; 2) quelli a cui sono state prescritte almeno 6 confezioni di bifosfonato. Sono stati considerati non utilizzatori quei pazienti ai quali non è mai stato prescritto un bifosfonato prima della revisione. Gli altri pazienti sono stati classificati come utilizzatori parziali di bifosfonato.

Per ciascun paziente sono state considerate numerose variabili che potevano fungere da confondenti e i dati sono stati corretti di conseguenza. Tra queste: sesso, età, BMI, anno di diagnosi dell'osteoartrite, anamnesi di frattura, utilizzo di calcio e vitamina D, utilizzo di farmaci contro gli effetti della menopausa, utilizzo di glucocorticoidi orali, abitudine al bere e al fumo al momento dell'intervento di artroplastica, insufficienza renale cronica, numerose comorbidità incluse tumore e diabete e utilizzo di farmaci che si sospetta possano modulare il rischio di frattura (inibitori della pompa protonica, antiaritmici, anticonvulsivanti, antidepressivi, antiparkinsoniani, statine, diuretici tiazidici e ansiolitici).

Considerando un *follow-up* di 5 anni, 522 pazienti sono andati incontro a revisione (1,2%). Di questi, 511 classificati come non utilizzatori (1,3%) e 11 utilizzatori di bifosfonati (0,6%). Considerando un *followup* di almeno 5 anni i non utilizzatori andati incontro a revisione sono stati 1,96% vs 0,93% degli utilizzatori con un rischio relativo di 0,54 (IC 95%, 0,29-0,99, $p=0,047$). Anche la media di sopravvivenza della protesi è aumentata negli utilizzatori rispetto ai non utilizzatori (rapporto tra i tempi di sopravvivenza della protesi di 1,96; IC 95%, 1,01-3,82), essendo più marcato per l'artroplastica del ginocchio (2,37; IC 95%, 0,94-6,01) rispetto a quella dell'anca (1,71; IC 95%, 0,74-3,94). Analizzando i dati solo relativamente ai 34336 pazienti con osteoartrite, l'effetto protettivo del trattamento con bifosfonato è stato più spiccato, sia relativamente al rischio relativo (0,40, IC 95%, 0,17-0,93, $p=0,034$) che al rapporto tra i tempi di sopravvivenza della protesi (2,69; IC 95%, 1,07-6,73). Il numero stimato dei pazienti da trattare, assumendo un'incidenza cumulativa del 2% ogni 5 anni, è stato 107 solo relativamente ai pazienti di età >40 anni.

Lo studio raggiunge risultati che talvolta non sono statisticamente significative a causa della numerosità del campione. D'altra parte, appare suggerire che il trattamento con bifosfonato dia effetti significativi nel proteggere dalla revisione dopo i primi cinque anni dall'impianto, quando la causa più comune di revisione è il riassorbimento dell'osso sul quale si appoggia l'artroplastica.

Uno studio danese ha riportato un'associazione non significativa tra l'utilizzo dei bifosfonati e un ridotto rischio di revisione. Al contrario, questo stesso studio ha dimostrato un aumentato rischio di revisione dovuto a infezioni profonde nei pazienti utilizzatori. D'altra parte nello studio danese sono stati considerati sia i pazienti con osteoporosi sia quelli con frattura da osteoporosi e sono state valutate solo le protesi dell'anca. Inoltre sono stati inclusi anche i pazienti con artrite reumatoide, più a rischio di revisione sia per aumentato *turnover* osseo, sia per infezione causata dall'immunosoppressione. Sono stati anche inclusi i pazienti con anamnesi per frattura dell'anca (in questo caso la revisione è stata probabilmente dovuta a complicazione come andatura alterata, rischio di caduta e sintomi periprostetici persistenti). È dunque necessario effettuare ulteriori studi per identificare la tipologia di pazienti che beneficia del trattamento con bifosfonato, sia rispetto a quanto detto sopra, sia rispetto all'età, al sesso e agli altri fattori che incidono sullo stato della mineralizzazione ossea.

Gli stessi autori hanno dimostrato che i bifosfonati diminuiscono il rischio di fratture che avvengono immediatamente dopo l'artroplastica del ginocchio. Questi dati, insieme a quelli qui riportati, suggeriscono che i bifosfonati devono essere utilizzati in clinica nei pazienti che vanno incontro a artroplastica. D'altra parte è necessario che questi dati siano confermati da altri studi osservazionali e da un trial clinico randomizzato.

Gli autori stimano che il numero di pazienti da trattare per evitare una revisione sia 107. Questo numero è 5 volte superiore a quello necessario per evitare una frattura vertebrale in pazienti con osteoporosi (9-21) e leggermente maggiore del numero necessario per evitare

una frattura dell'anca (91). D'altra parte il costo di una revisione è di circa €40.000. Nel bilancio complessivo è necessario includere anche l'incidenza degli effetti avversi dei bifosfonati, la cui frequenza è, però, relativamente bassa rispetto al numero stimato di pazienti da trattare (1/0,1 pazienti su 10000 trattamenti per l'osteonecrosi della mascella e 5 su 10000 per fratture atipiche).

Secondo gli autori, l'interesse dello studio è nel lungo periodo di *follow-up* e nell'aver utilizzato un database che raccoglie la quasi totalità dei pazienti che vanno incontro a questo tipo d'intervento. Una limitazione potenziale dello studio è la mancanza o l'inesattezza di alcune informazioni per certi pazienti, inclusi alcuni importanti fattori di confondimento. D'altra parte è molto probabile che questi errori si siano distribuiti uniformemente nel campione e quindi, eventualmente, abbiano contribuito a rendere meno significativo il risultato ottenuto.

C'è dibattito su quanto gli studi osservazionali forniscano informazioni attendibili sull'efficacia del trattamento farmacologico. D'altra parte gli autori hanno adottato la metodica della correzione dei valori con il "propensity score", riconosciuto come il miglior approccio analitico per diminuire l'errore. Inoltre, dati presenti in letteratura che confrontano i risultati ottenuti utilizzando database con dati provenienti da medici di base e studi clinici randomizzati hanno dimostrato che i primi danno risultati comparabili ai secondi se vengono utilizzati i metodi opportuni (come, appunto, il "propensity score").

Problemi non risolti dello studio sono ulteriori fattori confondenti (quali, ad esempio, la densità ossea, l'origine etnica, il tipo di impianto e il tipo di fissaggio) e l'assenza di farmaci comparatori che non permette di escludere l'effetto placebo.

Lo studio dimostra che l'utilizzo di bifosfonati in pazienti che effettuano una artroplastica raddoppia il tempo di sopravvivenza della protesi diminuendo la necessità di un intervento di revisione.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato parzialmente finanziato da Merck, Sharpe and Dohme e da Novartis. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono stati consulenti di diverse case farmaceutiche

Parole chiave: Bifosfonati , revisione dell'artroplastica, studio prospettico

Riferimenti bibliografici

D Prieto-Alhambra et al. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. BMJ 2011; 343:d7222 doi:10.1136/bmj.d7222.

Efficacia e sicurezza dell'estensione della profilassi con nevirapina in neonati allattati al seno da madri affette da HIV per la prevenzione della trasmissione postnatale del virus: lo studio HPTN 046

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Nell'Africa sub sahariana, l'allattamento fino a 24 mesi protegge i bambini da disturbi respiratori e gastrointestinali migliorandone la sopravvivenza generale. Tuttavia l'allattamento può favorire la trasmissione del virus HIV-1 da madri sieropositive ai propri figli nel 30-40% dei casi. Sebbene la terapia antiretrovirale prima o durante il parto riduca il rischio di trasmissione del virus, l'allattamento diminuisce il beneficio di tale profilassi. Il trattamento con nevirapina una volta al giorno per le prime 6, 14 o 28 settimane di vita si è dimostrato efficace nel ridurre la trasmissione postnatale del virus in bambini esposti attraverso il latte materno.

Il presente studio (HPTN 046) ha valutato i vantaggi in termini di efficacia e sicurezza dell'estensione della profilassi con nevirapina fino a 6 mesi, o fino al termine dell'allattamento (se precedente), in bambini esposti al virus HIV-1 attraverso il latte materno che già avevano ricevuto il farmaco durante le prime 6 settimane di vita.

Nello studio, un trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, sono stati arruolati, entro 7 giorni dal parto, madri e relativi bambini di quattro Paesi africani:

Sud Africa, Tanzania, Uganda e Zimbabwe. I criteri di inclusione includevano: età della madre ≥ 18 anni, risultati negativi del test della PCR per la ricerca del virus HIV-1 effettuato su campioni di sangue del bambino ottenuti entro 7 giorni dalla nascita, peso corporeo del bambino alla nascita ≥ 2 kg. I criteri di esclusione sono stati: donne e bambini con gravi problemi medici che avrebbero potuto interferire con la partecipazione allo studio. Sono state incluse nello studio le donne che avevano assunto farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'HIV-1 o per la prevenzione della trasmissione madre-figlio. Le visite di *follow up* sono state effettuate a 7 giorni, a 2, 5, 6 e 8 settimane e a 3, 6, 9, 12 e 18 mesi dal parto.

Tutti i bambini arruolati hanno ricevuto nevirapina 10 mg/ml/die (sospensione orale) per le prime 6 settimane di vita. Dopo tale trattamento (età 6-8 settimane), i bambini sono stati randomizzati a ricevere un'estensione del trattamento con nevirapina o placebo attraverso un sistema computerizzato che teneva in considerazione lo stato di trattamento antiretrovirale della madre. Le madri hanno somministrato ai propri figli il farmaco in studio attraverso siringhe calibrate fino a 6 mesi di età o per tutta la durata dell'allattamento (nel caso l'allattamento terminasse prima dei 6 mesi). La dose di nevirapina è stata aumentata a 20 mg/die dopo 6-8 settimane e a 28 mg/die dopo 5-6 mesi di età.

L'obiettivo primario di efficacia è stato valutare l'infezione HIV-1 a 6 mesi in tutti bambini di ciascun gruppo che erano risultati non infetti a 6 settimane. L'obiettivo primario di sicurezza è stato valutare la frequenza e la gravità delle reazioni avverse nei bambini di entrambi i gruppi che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco o placebo. Gli obiettivi secondari sono stati la sopravvivenza in assenza del virus HIV-1, il tasso relativo di infezione HIV-1, il tasso di sopravvivenza infantile (tasso di mortalità indipendentemente dall'infezione HIV-1) in entrambi i gruppi. È stata effettuata un'analisi *Kaplan-Meier** per confrontare le differenze tra i gruppi.

Tra il 19 giugno 2008 ed il 12 marzo 2010, su un totale di 1700 bambini arruolati, ne sono stati randomizzati 1527 (762 nel gruppo nevirapina e 765 nel gruppo placebo). Cinque bambini sono stati esclusi dall'analisi primaria perché risultati positivi al virus HIV-1 al momento della randomizzazione. Dall'analisi di *Kaplan-Meier* è risultato che l'1,1% (95% IC 0,3 -1,8) dei bambini del gruppo nevirapina ha sviluppato l'infezione HIV-1 tra le 6 settimane ed i 6 mesi di età, rispetto al 2,4% (1,3 -3,6) dei bambini del gruppo placebo (differenza 1,3%, 95% IC 0-2,6; $p=0,049$), pari a una riduzione del 54% della trasmissione dell'HIV-1. Da un'analisi stratificata per trattamento antiretrovirale da parte della madre, è risultato che i bambini nati da madri che avevano effettuato terapia prima della randomizzazione avevano un basso tasso di infezione HIV-1 (circa 0,5% sia nei trattati che nel placebo) per tutti i sottogruppi in studio (6, 9 e 12 mesi), mentre i neonati nati da madri che non avevano effettuato terapia avevano un tasso di infezione più basso a 6 mesi (rispettivamente 1,3% e 3,4% per i trattati con nevirapina e con placebo; $p=0,027$), rispetto che a 9 o a 12 mesi.

Poiché la WHO raccomanda il trattamento antiretrovirale solo per le donne con basso indice CD4 (<350 cellule/ μ l), è stata effettuata un'analisi post-hoc per valutare il tasso di infezione nei bambini nati da madri con alto indice CD4 (>350) che non avevano ricevuto terapia antiretrovirale. In questo sottogruppo, il tasso d'infezione a 6 mesi è stato dello 0,7% nel gruppo trattato e del 2,8% nel gruppo placebo ($p=0,14$; differenza 2,1%, 95% IC 0,4-3,9) per una riduzione del rischio di trasmissione del 75%. Questa riduzione continuava ad essere significativa a 9 mesi, ma non a 12. Inoltre, la riduzione del rischio non era differente per i bambini nati da donne con basso indice CD4 che non avevano ricevuto terapia antiretrovirale.

La mortalità a 6 mesi è stata dell'1,2% nel gruppo nevirapina e dell'1,1% nel gruppo placebo ($p=0,8$), mentre il tasso di mortalità associata ad infezione HIV-1 a 6 mesi è stato rispettivamente del 2,3% e del 3,2% ($p=0,27$). Sia la sopravvivenza generale che la sopravvivenza in assenza di infezione HIV-1 non differivano a 6, 9 o 12 mesi. Tuttavia, la maggior parte dei decessi è avvenuta dopo 6 mesi di età o al termine dell'allattamento.

Per quanto riguarda la tollerabilità, 1259 (83%) bambini di entrambi i gruppi hanno presentato eventi avversi. Centoventicinque (16%) bambini che avevano ricevuto nevirapina e 116 (15%) controlli hanno presentato eventi avversi gravi. Dei 1519 bambini che avevano ricevuto almeno una dose di nevirapina o placebo, i più comuni eventi avversi gravi sono stati: gastroenterite (5%), polmonite o broncopolmonite (5%), malaria (4%) e marasma infantile (1%). Nei 46 casi di decesso (20 nel gruppo nevirapina e 26 nel gruppo placebo), gli eventi avversi più frequenti sono stati gastroenterite (11 bambini) e polmonite o broncopolmonite (10 bambini).

I risultati dello studio dimostrano non solo la sicurezza dell'estensione della profilassi con

nevirapina una volta/die fino a 6 mesi di età nei bambini nati da madri HIV-1 positive, ma anche l'efficacia di tale trattamento nel ridurre di più del 50% la trasmissione madre-figlio del virus.

I risultati dello studio supportano la decisione del WHO di raccomandare la profilassi antiretrovirale nelle donne con basso indice CD4, ma sottolineano anche l'efficacia di un regime esteso con nevirapina per i nati da madri con alto indice CD4.

Come dichiarato dagli stessi autori, l'analisi non è stata aggiustata per diversi test statistici, aumentando così il rischio di risultati falsi-positivi. Tuttavia, a causa del più alto tasso di terapia antiretrovirale materna rispetto a quanto atteso, le infezioni infantili sono state meno del previsto, il che ha ridotto la possibilità di individuare differenze tra i gruppi in termini di rischio di trasmissione. Infine, gli autori hanno dichiarato che per un'eliminazione completa del rischio di trasmissione madre-figlio è necessario un approccio multidisciplinare che comprenda: prevenzione primaria nelle donne in età fertile, priorità degli sforzi per identificare e trattare le donne in gravidanza con HIV-1 e la fornitura di un regime di profilassi efficace esteso anche ai bambini nati da donne che non hanno bisogno di terapia, per consentire un allattamento al seno sicuro e a lungo termine.

Parole chiave: nevirapina, profilassi antiretrovirale, RCT.

Riferimenti Bibliografici

Coovadia HM et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379:221-8.

Note

* E' una modalità di analisi dei dati che consente una stima della funzione di sopravvivenza.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.sse Antonella Dell'Orfano (Università di Pisa) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dr.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**Contatti: webmaster@sifweb.org**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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