



**Newsletter numero 10 del 15.03.2008**

**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**

- **Benefici degli antidepressivi in relazione alla gravità del quadro clinico: dati da una metanalisi di trial clinici**
- **Studio farmaco-epidemiologico spagnolo e italiano sul rischio di sanguinamento gastrointestinale da antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina**
- **Tromboembolismo venoso e mortalità correlati al trattamento dell'anemia con epoetine nei pazienti oncologici**
- **Effetti delle statine in pazienti con malattia renale cronica: metanalisi e meta-regressione di studi randomizzati e controllati**
- **Monitoraggio della terapia con diuretici nei pazienti anziani: uno studio di coorte**
- **Insorgenza di infarto acuto del miocardio in seguito ad utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei**
- **Infusione di vasopressina vs noradrenalina in pazienti con shock**
- **Profilassi con probiotici nella pancreatite acuta grave: un RCT in doppio cieco**
- **Identificazione di potenziali interazioni gravi tra farmaci utilizzando un database italiano di medicina generale**
- **Switch ad un altro SSRI o a venlafaxina con o senza l'associazione della terapia cognitivo-comportamentale in adolescenti con depressione resistente alla terapia con SSRI**
- **Una revisione della sensibilità e tollerabilità dei farmaci antipsicotici in pazienti affetti da disturbo bipolare o schizofrenia: focus sulla sonnolenza**
- **Levetiracetam per il trattamento dell'epilessia generalizzata idiopatica con convulsioni miocloniche**
- **Caffeina, alcol, fumo e incidenza di cancro epiteliale ovarico**
- **Neoplasie maligne ematologiche in seguito al trattamento farmacologico dell'artrite reumatoide**

**Benefici degli antidepressivi in relazione alla gravità del quadro clinico: dati da una metanalisi di trial clinici**

A cura del Dott. Gianluca Trifirò

Precedenti metanalisi di trial clinici pubblicati hanno riportato benefici statisticamente significativi degli antidepressivi. Tuttavia, una metanalisi che ha incluso tutti gli studi clinici presentati all'FDA, sia pubblicati che non pubblicati, ha mostrato un effetto minore degli antidepressivi che ricadrebbe al di sotto della soglia di efficacia clinica. La differenza farmaco-placebo nel miglioramento medio dello score, misurato tramite la scala di Hamilton, era pari ad 1,8 punti, mentre il NICE (National Institute for Clinical Excellence) definisce come effetto clinicamente significativo nella terapia della depressione una differenza farmaco-placebo di almeno 3 punti.

Il miglioramento medio degli score, tuttavia, potrebbe nascondere differenze nella risposta agli antidepressivi tra diversi sottogruppi di pazienti. In particolare, è possibile che gli antidepressivi siano efficaci nei soggetti con depressione grave ma non in quelli con depressione moderata.

Per testare questa ipotesi è stata condotta questa metanalisi di tutti i trial clinici sull'efficacia degli antidepressivi, indipendentemente dal fatto che fossero pubblicati o meno, così da escludere il reporting bias.

In dettaglio, sono stati richiesti all'FDA tutti i trial clinici dei 6 antidepressivi maggiormente prescritti (fluoxetina, venlafaxina, nefazodone\*, paroxetina, sertralina e citalopram), tra quelli autorizzati tra il 1987 ed il 1999. In totale, sono stati identificati 47 trial clinici. Tra questi, alla fine, ne sono stati analizzati soltanto 35, randomizzati, in doppio cieco e placebo-controllati (5 su fluoxetina, 6 su venlafaxina, 8 su nefazodone e 16 su paroxetina). Cinque studi (4 su sertralina e 1 su citalopram) sono stati esclusi perchè non era stato raggiunto un effetto statisticamente significativo del farmaco e non era stato riportato il punteggio medio della scala di Hamilton mentre in 7 studi le informazioni sul miglioramento delle condizioni cliniche non erano disponibili per tutti i trial.

I trial selezionati erano della durata media di 6 settimane ed includevano 5.133 pazienti (3.292 randomizzati al farmaco e 1.841 a placebo) affetti da depressione maggiore unipolare, in accordo ai criteri del DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Tutti i trial, inoltre, avevano incluso un periodo di wash out di 1-2 settimane, durante il quale tutti i pazienti ricevevano placebo. I soggetti che mostravano un miglioramento di almeno il 20% venivano esclusi dallo studio prima della randomizzazione.

L'analisi cumulativa degli studi inclusi ha riportato un miglioramento medio pesato, valutato tramite la scala di Hamilton, pari a 9.6 punti nel gruppo trattato con antidepressivi e 7.8 nel gruppo placebo, con un differenza media farmaco-placebo, quindi, di 1.8. Tuttavia, era riportata un'ampia variabilità tra i vari trial clinici. Per tale ragione, è stato esplorato anche l'effetto associato ai singoli farmaci, alla durata della terapia ed alla severità del quadro clinico iniziale secondo la scala di Hamilton. Le analisi aggiustate per tali variabili hanno mostrato un effetto indipendente della severità della patologia sulla differenza nel miglioramento medio tra farmaco e placebo. In particolare, il farmaco mostrava un effetto maggiore in caso di elevata severità della patologia, minore in caso di quadro clinico meno severo.

In conclusione, la differenza tra antidepressivo e placebo, per quanto concerne l'efficacia in pazienti con depressione maggiore, aumenta in funzione della gravità iniziale del quadro clinico, sebbene rimanga di piccola entità anche in caso di soggetti gravemente depressi. La relazione tra iniziale gravità della depressione ed efficacia degli antidepressivi è attribuibile alla ridotta risposta al placebo tra i pazienti gravemente depressi all'inizio della terapia, piuttosto che ad un'augmentata risposta all'antidepressivo stesso.

\*In Italia nefazodone è stato revocato nel 2003.

#### Riferimento bibliografico

Kirsch I et al. Initial serenity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Medicine 2008; 5: 260-8.

### Studio farmaco-epidemiologico spagnolo e italiano sul rischio di sanguinamento gastrointestinale da antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina

*Una voce fuori dal coro*

A cura della Dott.ssa Anita Conforti

La serotonina periferica svolge un ruolo importante nella aggregazione piastrinica e nella modulazione del tono vascolare. Gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) potrebbero, in base al loro meccanismo d'azione, causare complicanze di tipo emorragico e vasospastico.

In studi osservazionali commentati recentemente, l'uso di SSRI ad alta e moderata affinità è stato associato ad un incremento del rischio di sanguinamento gastrointestinale, contrariamente alla terapia con SSRI a bassa affinità o con altri antidepressivi (vedi [SIF-Farmaci in evidenza n. 7](#), pag. 3). Il rischio di sanguinamento gastrointestinale viene aumentato ulteriormente dall'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), mentre nei pazienti che assumono contemporaneamente SSRI e cumarinici è stato osservato un aumento del rischio di ospedalizzazione per sanguinamento non gastrointestinale (vedi [SIF-Farmaci in evidenza n. 8](#), pag. 11).

Uno studio multicentrico caso-controllo in 18 ospedali in Spagna e Italia, ha stimato il rischio di sanguinamento delle vie digestive superiori in seguito alla terapia con varie classi di farmaci.

Nel presente articolo vengono presentati i risultati relativi all'uso degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SRI), in relazione al grado di inibizione della ricaptazione di serotonina (affinità), alla selettività d'azione e alla dose impiegata\*.

I pazienti sono stati reclutati da settembre 1998 fino a dicembre 2001 da 10 ospedali in Spagna e da novembre 1999 sempre fino a dicembre 2001 da 8 ospedali in Italia. I casi erano costituiti da pazienti con età >18 anni ricoverati in ospedale con diagnosi endoscopica di sanguinamento delle vie digestive superiori da ulcera gastrica o duodenale, lesioni acute della parete gastrica, duodenite erosiva o lesioni miste. Venivano esclusi pazienti con diagnosi endoscopica diversa dal sanguinamento a causa delle lesioni sopra citate e quelli che assumevano farmaci anticoagulanti. I controlli erano costituiti da pazienti ricoverati in ospedale per condizioni cliniche acute non correlate all'assunzione dei farmaci di interesse per lo studio, come traumi o interventi di chirurgia elettiva (appendiciti, ernie, adenomi della prostata, cataratte).

Per ogni caso sono stati selezionati fino a 3 controlli *matchati* per centro, data di ricovero (entro 2 mesi dal caso), sesso ed età ( $\pm 5$  anni rispetto al caso).

Dopo aver ottenuto il consenso informato, i pazienti sono stati intervistati da monitor specificatamente preparati che hanno utilizzato un questionario strutturato che includeva informazioni dettagliate sui sintomi presenti al momento del ricovero e sulla storia medica precedente, sull'esposizione ad antidepressivi inibitori della ricaptazione di serotonina, alcool e altri farmaci nei 7 giorni precedenti il giorno indice. Quest'ultimo era definito come il giorno in cui erano iniziati i sintomi del sanguinamento gastrointestinale per i casi e il giorno di inizio dei sintomi o del ricovero per i controlli.

I farmaci antidepressivi erano classificati in base all'affinità per il trasportatore della serotonina e alla selettività nei confronti del trasportatore della serotonina rispetto a quello della noradrenalina.

Fluoxetina, paroxetina, sertralina e clomipramina costituivano il gruppo di antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina (SRI) ad alta affinità; amitriptilina, fluvoxamina, citalopram,

imipramina, dosulepina costituivano il gruppo ad affinità intermedia e nortriptilina, desipramina, trimipramina, maprotilina\*\*, trazodone, mianserina, amoxapina\*\*, bupropione, doxepina, moclobemide e nefazodone\*\* il gruppo a bassa affinità.

L'analisi dei dati è stata eseguita secondo un modello logistico condizionale. Oltre al farmaco antidepressivo nel modello sono state inserite le seguenti variabili: storia precedente di ulcera peptica, dispepsia, sanguinamento gastrointestinale superiore, diabete mellito, fumo, alcool e uso, nella settimana precedente il ricovero o i sintomi, di farmaci inibitori della pompa protonica, sucralfato, nitrati, FANS sistemici e topici, analgesici, antiaggreganti, calcioantagonisti e statine. Per stimare l'effetto del dosaggio degli antidepressivi sono state definite due categorie di dosi in base a quelle generalmente raccomandate.

I risultati dello studio si basano, dopo le esclusioni, su 2783 casi e 7058 controlli.

Globalmente, 134 casi (4.8%) e 276 controlli (3.8%) hanno utilizzato un antidepressivo nella settimana precedente il giorno indice, dando origine ad una stima di Odds Ratio (OR) di 1.05 con intervallo di confidenza (CI 95%) tra 0.80 e 1.38. All'interno di questa popolazione, 84 casi (3%) e 160 controlli (2,2%) hanno utilizzato un antidepressivo ad alta affinità (OR 1.24; CI 0.88-1.76). Classificando gli antidepressivi in base alla selettività, 101 casi (3,6%) e 192 controlli (2,7%) hanno usato un antidepressivo selettivo nella settimana precedente il sanguinamento (OR 1.23; CI 95% 0.90-1.68).

La durata media del trattamento era superiore a tre mesi con tutti gli antidepressivi, sia tra i casi che tra i controlli. Per quanto riguarda gli antidepressivi ad alta affinità, la dose media era simile a quella raccomandata sia nei casi che nei controlli, mentre per gli altri antidepressivi le dosi erano più basse di quelle raccomandate sia nei casi che nei controlli. Comunque non è stata evidenziata nessuna associazione tra dose e rischio di sanguinamento delle vie digestive superiori per nessun gruppo di SRI.

L'analisi per sesso ed età ha evidenziato un leggero aumento del rischio di sanguinamento nei maschi e negli anziani che usavano gli SRI ad alta affinità rispetto agli altri sottogruppi: OR 1.49; CI 0.88-2.59 nei maschi versus 1.11, CI 0.70-1.76 nelle femmine e OR 1.57, CI 0.97-2.56 per i pazienti con un'età >70 anni rispetto a 1.04, CI 0.63-1.73 nei pazienti con un'età <70 anni.

Escludendo i pazienti con precedenti sanguinamenti gastrointestinali o storia di ulcera dall'analisi del rischio di sanguinamento per gli SRI ad alta affinità, l'OR è risultato pari a 1.38, CI 0.96-1.99.

Per ciascun farmaco antidepressivo è stato calcolato il rischio di sanguinamento e, sebbene il gruppo degli SRI ad alta affinità presentasse una stima leggermente più alta di quella degli altri gruppi, tutti i valori erano vicini all'unità e nessuno raggiungeva la significatività statistica.

Quarantuno casi (1.5%) e 26 controlli (0.4%) avevano utilizzato un FANS in concomitanza dell'antidepressivo ad alta affinità. Il rischio di sanguinamento in questi pazienti è risultato pari a 8.32, CI 4.69-14.76, tuttavia non si sono riscontrate differenze con quello di pazienti che usavano solo FANS (OR 7.82, CI 6.69-9.00).

In conclusione, in questo studio non è stata rilevata nessuna correlazione tra il sanguinamento delle vie digestive superiori, diagnosticato endoscopicamente, e l'uso di farmaci antidepressivi, raggruppati sia in funzione del loro grado di inibizione della ricaptazione della serotonina, sia in funzione della loro selettività per il trasportatore della serotonina o del dosaggio.

La classificazione dei farmaci antidepressivi basata sulla selettività (SSRI versus SRI) era stata infatti oggetto di dibattito ed era stato suggerito di tenere conto della affinità con il trasportatore della serotonina di ogni singolo farmaco. Tuttavia le differenze tra le due classificazioni sono minori e i risultati di questo studio non variano se viene utilizzata una o l'altra di esse.

L'esclusione dall'analisi di sottogruppi di pazienti con precedenti storie di eventi gastrointestinali o cardiovascolari non modifica il rischio associato agli antidepressivi, suggerendo sostanzialmente l'assenza di un possibile contributo degli antidepressivi all'aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (che sarebbe più facilmente emerso in una popolazione a basso rischio di base).

Un contributo alla diversità nei risultati dei diversi studi può derivare dalla differente metodologia di raccolta delle informazioni. Molti studi che hanno suggerito la possibile associazione tra antidepressivi e sanguinamento gastrico sono basati su dati amministrativi che potrebbero non considerare tutti gli eventi legati al sanguinamento delle vie digestive superiori e altri possibili fattori di confondimento quali l'uso di FANS o analgesici da banco (non inclusi nei database) o il consumo di alcool.

Uno dei punti di forza del presente studio sta nel questionario strutturato utilizzato da monitor addestrati per l'intervista ai pazienti (sia casi che controlli), studiato per garantire estrema accuratezza e omogeneità di raccolta dei dati sulla storia clinica dei pazienti e sul loro reale consumo di farmaci, indipendentemente dal regime di prescrizione.

Questo è uno dei pochi studi epidemiologici che non ha evidenziato nessuna associazione tra farmaci antidepressivi e sanguinamento del tratto gastrointestinale, confermando come le evidenze su tale argomento siano ancora controverse.

È utile sottolineare che questo studio ha riguardato episodi di sanguinamento severo, che hanno portato a ricovero ospedaliero e non esclude che l'uso di antidepressivi possa essere associato ad eventi emorragici di minore entità. L'aumento di rischio non significativo riscontrato in pazienti di sesso maschile e di età >70 anni suggerisce un approfondimento della problematica in questi sottogruppi.

\*I dettagli sul metodo di reclutamento dei pazienti e sui criteri di inclusione e esclusione sono riportati nel sito: <http://www.icf.uab.es/SSRIs>.

\*\* Non in commercio in Italia.

#### Riferimento bibliografico

Vidal X et al, on behalf of the Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressant. A case control study. *Drug Safety* 2008; 31: 159-68.

### **Tromboembolismo venoso e mortalità correlati al trattamento dell'anemia con epoetine nei pazienti oncologici**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi, eritropoetina ricombinante e darbepoetina, sono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'anemia nei pazienti oncologici.

In base a quanto evidenziato da recenti note sulla sicurezza pubblicate dall'FDA, destano preoccupazione alcuni dati circa l'aumento del rischio di tromboembolismo venoso e della mortalità correlati all'impiego di questi agenti.

Le evidenze scientifiche al riguardo sono inoltre controverse, e si basano sui risultati di due trial clinici pubblicati nel 2003 (*Henke M et al. Lancet* 2003; 362: 1255-60. *Leyland-Jones B. Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60) che indicavano una riduzione della sopravvivenza e una possibile progressione tumorale associate all'impiego di epoetine nei pazienti affetti da cancro.

La metanalisi in oggetto ha esaminato i dati provenienti da studi clinici di fase III eseguiti su pazienti oncologici in terapia con epoetine. La fonte primaria dei dati è stata una revisione



sistematica Cochrane del 2006, implementata con studi clinici di fase III, sia indipendenti che sponsorizzati dall'industria, di pubblicazione più recente. In particolare, sono stati inclusi tutti gli studi clinici di fase III pubblicati tra il 1 gennaio 1985 ed il 1 aprile 2005, integrati dalle revisioni sistematiche identificate nelle banche dati Medline o EMBASE per il periodo compreso tra l'aprile 2005 ed il 17 gennaio 2008, da presentazioni al congresso sulle epoetine del 2007 dell'ODAC (Oncologic Drug Advisory Committee), da tutti gli estratti di studi riportati da autorità regolatorie ed industrie farmaceutiche.

Le misure di esito primarie valutate per la metanalisi sono state l'incidenza di tromboembolismo venoso e della sopravvivenza totale. Le stime degli effetti sono state calcolate in termini di Rischi Relativi (RR), Hazard Ratio (HR) ed intervalli di confidenza (CI 95%).

La sopravvivenza totale è stata determinata su 13.611 pazienti oncologici arruolati in 51 studi clinici di fase III, mentre l'incidenza di tromboembolismo venoso è stata definita sulla base di 38 studi, comprendenti 8.172 soggetti.

I trial clinici differivano per farmaco di riferimento, numero di pazienti, durata della terapia, trattamenti concomitanti e diagnosi di cancro. Soltanto il 23.8% dei trial inclusi nella revisione Cochrane riportava la sopravvivenza come misura di esito primario o secondario. Otto studi clinici di recente pubblicazione, su 4062 pazienti in totale, hanno identificato singolarmente l'aumento del rischio di progressione tumorale o di mortalità. L'analisi della mortalità ha incluso per i singoli studi un valore mediano di 223 pazienti.

I dati relativi ad epoetine (alfa o beta) sono stati estrapolati da 40 studi condotti su un totale di 8.878 soggetti, mentre quelli inerenti la darbepoetina alfa da 11 trial su 4.733 pazienti.

I risultati hanno evidenziato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso con il trattamento con epoetine rispetto a placebo (7,5% vs 4,9%; RR 1,57, CI 95% 1,31-1,87). Anche relativamente al parametro sopravvivenza, nei pazienti oncologici trattati con epoetine è stato rilevato un tasso di mortalità maggiore (HR 1,10; CI 95% 1,01-1,20, p=0,03). Quando i pazienti venivano suddivisi in sottogruppi in base all'origine dell'anemia (da cancro o da chemioterapici/radioterapia), il tasso di mortalità risultava comunque più elevato nei soggetti trattati con epoetine, ma in maniera non statisticamente significativa.

Alcune limitazioni dello studio, riconosciute dagli autori, sono relative all'inaccessibilità ai dati originali dei trial clinici ed alla carenza di valutazioni esaurienti su sopravvivenza e progressione tumorale nella maggior parte di essi. Anche per quanto riguarda il tromboembolismo venoso, le definizioni presentate negli studi non sono omogenee e le incidenze degli eventi non sono state sempre inserite tra le misure di esito primarie.

Infine, dai dati disponibili sono estrapolabili esclusivamente valutazioni di rischio per l'impiego dell'intera classe farmacologica delle epoetine, non distinguibili per i singoli principi attivi.

In conclusione, gli agenti stimolanti l'eritropoiesi sembrano essere associati ad aumento del rischio di tromboembolismo venoso e della mortalità nei pazienti oncologici.

Sebbene il meccanismo attraverso il quale le epoetine influenzano la sopravvivenza dei pazienti oncologici non sia completamente noto, destano preoccupazione i potenziali effetti di queste molecole sulla crescita tumorale. In svariate tipologie di cancro è stata infatti dimostrata l'espressione di eritropoietina e dei suoi recettori, la cui attivazione risulterebbe in tangibili effetti a carico delle cellule tumorali (es. proliferazione, meccanismo antiapoptosi ed invasività). Tale aspetto va approfondito sia a livello preclinico che in futuri trial clinici che dovrebbero includere una valutazione sull'effetto diretto delle epoetine sulle cellule tumorali.

#### Riferimento bibliografico

Bennett CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 2008; 299: 914-23.

**Effetti delle statine in pazienti con malattia renale cronica: metanalisi e meta-regressione di studi randomizzati e controllati**

A cura della Dott. Marco Tuccori

La malattia cardiovascolare rappresenta la maggiore causa di eventi fatali in pazienti affetti da malattia renale cronica. La dislipidemia è uno dei vari fattori di rischio cardiovascolare (tra cui anche ipertensione, diabete e abitudine al fumo) associati a malattia renale cronica e alla progressione della malattia renale stessa. È possibile ipotizzare, pertanto, che il controllo ottimale della dislipidemia possa associarsi ad un beneficio sia cardiovascolare che renale.

A differenza di quelli condotti nella popolazione generale ed in pazienti con diagnosi certa di malattia cardiovascolare, studi clinici randomizzati realizzati in pazienti con malattia renale cronica, benché limitati nel numero, hanno prodotto risultati contrastanti circa la possibilità che una riduzione dei lipidi circolanti (primariamente LDL) si associ in modo lineare ad una riduzione della mortalità cardiovascolare e totale.

L'obiettivo di questa metanalisi è valutare efficacia e sicurezza delle statine su diversi esiti renali e cardiovascolari nei vari stadi della malattia renale cronica (pre-dialisi, dialisi e trapianto).

Due autori, in modo indipendente, hanno effettuato una ricerca in letteratura utilizzando *Medline*, *Embase*, *Cochrane Central Register* e *The Renal Health Library of the Cochrane Renal Group* nel luglio 2006 per selezionare studi clinici controllati e randomizzati e quasi randomizzati (allocazione dei partecipanti a diverse forme di trattamento con metodi non propriamente randomizzati) effettuati su qualsiasi statina contro placebo, il non trattamento o altre statine in pazienti adulti affetti da malattia renale cronica.

Pazienti con malattia renale cronica sono stati definiti quelli in terapia di mantenimento con dialisi, che avevano avuto trapianto di rene, quelli con livelli serici basali elevati di creatinina (>1.4 mg/dl), o con alterazioni della velocità di filtrazione glomerulare (<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> o >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, insieme ad altri marker di danno renale quali proteinuria).

Sono stati inclusi studi della durata di almeno 8 settimane, periodo ritenuto sufficiente per apprezzare il beneficio della terapia con statine. Sono stati esclusi gli studi nei quali erano arruolati pazienti con elevata creatininchinemia o con alterata funzionalità epatica, pazienti nei quali la statina era somministrata in concomitanza con altri ipolipemizzanti e pazienti con insufficienza renale per i quali non erano disponibili i valori basali della funzione renale.

Sono stati estratti dati relativi a numerosi outcome tra i quali mortalità per tutte le cause, eventi fatali cardiovascolari e cerebrovascolari, eventi non-fatali cardiovascolari e cerebrovascolari, malattia renale terminale, raddoppio dei valori di creatinina serica, concentrazione plasmatica lipidica alla fine del trattamento, clearance della creatinina, proteinuria nelle 24 ore, percentuale di rigetto acuto del trapianto ed eventi avversi.

Test statistici standard sono stati impiegati per la valutazione dell'eterogeneità degli studi inclusi nella metanalisi. È stata effettuata un'analisi di meta-regressione univariata e multivariata per verificare potenziali sorgenti di eterogeneità correlate ai partecipanti (compreso lo stadio della malattia), ai farmaci utilizzati, alla qualità dello studio, e all'effetto della terapia.

I criteri di selezione hanno individuato 50 trial (54 confronti statina-placebo o statina-non trattamento; 26 confronti su pazienti in pre-dialisi, 11 confronti in pazienti dializzati e 17 confronti in pazienti trapiantati) per un totale di 30144 pazienti. Molti degli studi selezionati erano di piccole dimensioni e di qualità sub-ottimale. I dati di mortalità sono stati selezionati solo dagli studi più ampi.

In confronto a placebo le statine hanno ridotto significativamente il colesterolo totale (42 studi, 6390 pazienti, differenza media pesata -42.48 mg/dl; 95%CI: da -47.25 a -37.32), il colesterolo-LDL (39 studi, 6216 pazienti; -43.12; 95%CI: da -47,85 a -38.40), e la proteinuria (6 studi, 311 pazienti; -0.73 g/24h; 95%CI: da -0.95 a -0.52) ma non hanno migliorato la velocità di filtrazione glomerulare (11 studi, 548 pazienti; 1.48 ml/min; 95%CI: da -2.32 a 5,28).

Gli eventi cardiovascolari fatali (43 studi, 23266 pazienti; rischio relativo [RR]: 0.81; 95%CI: da 0.73 a 0.90) e non fatali (8 studi, 22863 pazienti; RR: 0.78; 95%CI: da 0.73 a 0.84) sono risultati significativamente ridotti nei pazienti trattati con statine, mentre questi farmaci non sembrano avere effetti sulla mortalità per tutte le cause (44 studi, 23665 pazienti; RR: 0.92; da 0.82 a 1.03). Una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (21 trial, 18781 pazienti, RR: 0.81; 95%CI: da 0.74 a 0.89) è stata osservata nei pazienti in pre-dialisi trattati con statine.

L'analisi di meta-regressione ha dimostrato che gli effetti del trattamento con statine non variano significativamente con lo stadio della malattia.

Il profilo degli eventi avversi osservati con le statine è simile a quello registrato nel gruppo placebo. Non è stato misurato infatti un rischio significativo di sviluppare alterazioni epatiche (26 studi, 6726 pazienti) o un aumento della creatinfosfochinasi (29 studi, 6829 pazienti; RR 1.50; 95%CI da 0.86 a 2.59).

Le statine riducono in maniera significativa le concentrazioni lipidiche e gli end point cardiovascolari in pazienti con malattia renale cronica, indipendentemente dallo stadio della malattia.

Non sono stati osservati benefici significativi del trattamento con statine sulla mortalità per tutte le cause. Il ruolo delle statine nella prevenzione primaria in pazienti con malattia renale cronica deve essere ancora stabilito.

Gli effetti protettivi renali delle statine sono incerti poiché i dati sono scarsi e c'è la possibilità di *reporting bias*.

Un editoriale ha commentato i risultati di questa metanalisi, soffermandosi sui punti critici e ponendosi una serie di domande alle quali lo studio può contribuire a rispondere:

a) In pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari per malattia cardiovascolare o fattori di rischio convenzionalmente riconosciuti, una ridotta velocità di filtrazione glomerulare può influire sul beneficio o sui rischi legati al trattamento con statine?

Dalla metanalisi emerge che il trattamento con statine in pazienti in pre-dialisi riduce il rischio di mortalità per tutte le cause del 19%, valore che è assimilabile al beneficio legato allo stesso trattamento nella popolazione generale. Quando l'analisi viene estesa ai pazienti dializzati e a quelli trapiantati il beneficio scompare. Viene confermato invece un rischio inferiore di mortalità legata a cause cardiovascolari. In termini di tollerabilità, non sono state rilevate differenze relativamente al rischio di alterazioni epatiche o muscolari (aumento CPK). Questi risultati suggeriscono che il beneficio osservato per le statine nella popolazione generale si applica anche ai pazienti con velocità di filtrazione glomerulare ridotta, a quelli dializzati e a quelli trapiantati, ammesso che essi abbiano un profilo di rischio cardiovascolare che giustifichi il trattamento.

b) In pazienti che sono ad alto rischio di malattia cardiovascolare soprattutto a causa di malattia renale cronica (ridotta velocità di filtrazione glomerulare o albuminuria), le statine possono fornire una prevenzione da eventi cardiovascolari?

Non sono disponibili studi randomizzati e controllati con potenza sufficiente per rispondere a questa domanda. Uno studio di questo genere (Baigent C, Landry M. Study of heart and renal protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003; 63: 207-10) su 9000 pazienti dializzati o con ridotta velocità di filtrazione glomerulare, trattati con simvastatina/ezetimibe o placebo è attualmente in corso. Finché i risultati non saranno disponibili, la ridotta velocità di filtrazione glomerulare o la dialisi da sole non possono essere considerate una indicazione al trattamento con statine.

c) In pazienti con velocità di filtrazione glomerulare ridotta il trattamento con statine può prevenire la progressione dell'insufficienza renale e la progressione fino allo stadio finale della malattia renale?

La metanalisi dimostra che le statine possono ridurre la proteinuria in modo modesto ma non influenzano i tempi di declino della velocità di filtrazione glomerulare. È possibile che i marker utilizzati per descrivere la progressione della malattia non siano adeguati. Inoltre non ci sono studi che abbiano valutato come esito la progressione della malattia fino allo stadio finale. I risultati dello studio SHARP potrebbero fornire dati interessanti anche su questo outcome.



**Riferimenti bibliografici**

Strippoli GFM et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. BMJ 2008; [Epub ahead of print].

Clase CM. Statins for people with kidney disease. BMJ 2008; [Epub ahead of print].

**Monitoraggio della terapia con diuretici nei pazienti anziani: uno studio di coorte**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Con il progresso della medicina, l'aspettativa di vita è aumentata considerevolmente, e questo si è tradotto in un numero sempre crescente di pazienti anziani. La contemporanea somministrazione di più farmaci per diversi disturbi aumenta considerevolmente i rischi iatrogeni, amplificati dai cambiamenti fisiopatologici correlati all'età. Inoltre, alle variazioni individuali nella farmacocinetica dovute alle caratteristiche genotipiche si aggiungono quelle età-dipendenti.

Le reazioni iatrogene dovute al farmaco, negli anziani, attualmente rappresentano una grave preoccupazione per la salute pubblica, dal momento che sono spesso gravi e possono essere causa di ricovero ospedaliero. Tali eventi avversi di solito sono il risultato di un errore terapeutico, della scarsa compliance o dell'inappropriata auto-medicazione.

Secondo la banca dati SIAM (Sistema di trasferimento dei dati alla Cassa nazionale di Assicurazione che cura il rimborso delle spese mediche e farmaceutiche in Francia), nel 2003 i diuretici sono stati i farmaci con ristretto margine terapeutico più comunemente prescritti a pazienti di età  $\geq 75$  anni.

I diuretici possono causare disturbi dell'equilibrio elettrolitico ed osmotico. Gli anziani sono particolarmente vulnerabili a questi effetti indesiderati, che comprendono ipotensione ortostatica, iponatremia, alterazioni dei livelli di potassio e grave insufficienza renale funzionale. È richiesta, comunque, un'attenta supervisione clinica e un monitoraggio ematochimico (bilancio idrico, livelli di sodio e di potassio nel sangue e funzionalità renale). Sorprendentemente, la frequenza del monitoraggio ematochimico durante la terapia a lungo termine con diuretici non è specificata nel RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) o nelle linee guida ufficiali.

L'obiettivo di questo studio di coorte è valutare le condizioni in cui sono prescritti e monitorati i trattamenti con diuretici a lungo termine negli anziani, in funzione di due end point:

1. primario: monitoraggio ematochimico. A tale scopo sono stati formati due gruppi:
  - gruppo dei pazienti "monitorati" nei quali sono stati controllati almeno una volta i livelli serici di urea e creatinina, potassio, sodio, cloro, anidride carbonica, proteine plasmatiche.
  - gruppo dei pazienti "non controllati", ossia quelli che non hanno beneficiato di alcun monitoraggio ematochimico.
2. secondario: identificare quali fattori correlati con il medico prescrittore e/o paziente hanno avuto un impatto sulla prescrizione dei test ematochimici.

I dati sono stati estratti dal database regionale SIAM di Pays de la Loire e comprendevano un periodo di 1 anno, da ottobre 2003 a settembre 2004. La coorte includeva tutti pazienti affiliati al SIAM, di età  $\geq 75$  anni che avevano ricevuto un farmaco diuretico per  $\geq 1$  anno.

I diuretici sono stati distribuiti in cinque classi: diuretici dell'ansa, diuretici tiazidici, agenti risparmiatori di potassio, associazioni (incluse le associazioni con due dei suddetti agenti) e "altro" (cambio di classe nel corso dello studio).

Durante i 12 mesi in studio 13.349 pazienti hanno ricevuto diuretici.

I dati estratti dal database evidenziano:

- un'età media della coorte di 80 anni (range 75-102, SD 4,6 anni), di cui il 68% donne;

- i pazienti anziani che avevano ricevuto la stessa classe di diuretici durante l'intero anno rappresentavano l'84,8% della coorte (n=11326) e al 49% di questi era stato prescritto un diuretico tiazidico (n=6587). Del totale, il 15,2% dei pazienti (n=2023) ha cambiato categoria di farmaco almeno una volta durante l'anno;
- il numero medio di prescrittori di diuretici per paziente era di 1,3 (massimo 8, SD 0.6);
- della coorte dei pazienti, il 76% ha consultato lo stesso medico durante l'intero periodo dello studio. La specialità della media dei prescrittori era, nella maggioranza dei casi, medicina generale (99.3%);
- tra i 2461 pazienti trattati con un diuretico dell'ansa, 2313 (94%) erano a rischio di interazioni tra farmaci. Tra i 503 pazienti trattati con agenti risparmiatori del potassio, 398 erano a rischio di interazioni tra farmaci (79,1%).

Sul totale della coorte, il 77,2% dei pazienti (n=10300) ha beneficiato di almeno un'analisi ematochimica: si tratta del gruppo dei pazienti "monitorati"; mentre il 22,8% dei soggetti "non monitorati" non ha beneficiato di alcuna analisi (n=3049).

È stato dimostrato che più di un paziente su cinque non è stato monitorato dopo un anno di trattamento. Considerando tutti i fattori che potrebbero peggiorare il quadro clinico dei pazienti, questo risultato viene ritenuto molto preoccupante.

Le analisi non hanno rilevato alcuna differenza di età durante il monitoraggio dei pazienti, eccetto nel gruppo dei più anziani ( $\geq 85$ ). Comunque, ad oggi non esiste una chiara dimostrazione che indichi alcun incremento correlato all'età del rischio di reazioni avverse negli anziani. Infatti, nella vita reale, è probabile che le caratteristiche psicologiche e funzionali di ogni paziente, piuttosto che l'età da sola, debbano essere prese in considerazione quando viene valutato il rapporto rischio/beneficio della terapia.

È meno probabile che le donne vengano sottoposte a monitoraggio rispetto agli uomini. Questo aspetto, ossia che il sesso dei pazienti influenzi le strategie di gestione del medico in alcune patologie, è stato recentemente dimostrato da Bönte M et al. (*Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 2251-55).

Solo un paziente ha consultato otto differenti prescrittori (tutti medici di medicina generale) ma non è stato sottoposto ad alcun monitoraggio ematochimico durante i 12 mesi del periodo di studio. In generale, il monitoraggio dei pazienti migliorava quando non veniva consultato sempre lo stesso medico. Infatti, la vigilanza di certi prescrittori tende a diminuire nel tempo, particolarmente quando il farmaco sembra essere ben tollerato.

Molti pazienti anziani che hanno ricevuto farmaci diuretici non beneficiano di un regolare monitoraggio ematochimico. La prescrizione degli esami ematochimici è correlata alla presenza di diversi fattori di rischio connessi al paziente. Andrebbero implementate delle raccomandazioni per aiutare i medici ad assicurarsi che in tutti i pazienti anziani che ricevono diuretici vi sia un minimo monitoraggio ematochimico.

#### Riferimento bibliografico

Gérardin-Marais M et al. Diuretic drug therapy monitoring in the elderly: a cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 433-7.

### Insorgenza di infarto acuto del miocardio in seguito ad utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Lo studio, condotto dall'Office of Surveillance and Epidemiology dell'FDA, ha valutato l'associazione tra inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) o antinfiammatori non steroidei

tradizionali (FANS) e l'incidenza di infarto acuto del miocardio, con particolare riferimento al profilo di rischio di tali farmaci nel tempo, inclusa la persistenza del rischio anche dopo interruzione della terapia.

Metanalisi di precedenti trial clinici (Kearney PM et al, 2006; Caldwell B et al, 2006; Juni P et al, 2004) e studi osservazionali (McGettigan and Henry, 2006) hanno mostrato un aumento nel rischio di infarto con l'uso di antinfiammatori COX-2 selettivi, senza però dare indicazioni temporali. Altri studi (APPROVe, Bresalier RS et al, 2005) hanno riportato un aumento doppio del rischio di infarto in seguito ad utilizzo di rofecoxib, anche alla dose di 25 mg/die in un'analisi post hoc, dopo 18 mesi di uso continuo\*.

Inoltre, non è chiaro se l'aumento del rischio sia correlato all'inibizione selettiva della COX-2 e quindi possa essere esteso anche agli altri FANS COX-2 selettivi *non-coxib* o ai FANS tradizionali.

Per rispondere a questi interrogativi è stato intrapreso uno studio di coorte usando il General Practice Research Database (GPRD, UK) contenente le informazioni su sintomi, diagnosi, prescrizioni, indagini, visite in ospedale e dati demografici di circa il 5% di tutti i pazienti inglesi registrati presso un medico generico. Una coorte di nuovi utilizzatori di FANS tra i 40 e gli 84 anni è stata seguita dal 1 gennaio 1997 al 31 dicembre 2004.

I criteri di esclusione erano: precedente infarto del miocardio e di altre malattie cardiovascolari, Insufficienza renale, epatica o polmonare, gotta, cancro, trapianto d'organo, sostanze d'abuso, HIV/AIDS, uso di anticoagulanti, inibitori piastrinici (aspirina compresa) e di FANS per via topica.

La durata di ogni prescrizione è stata calcolata direttamente come quantità totale di prescrizioni/numero giornaliero di pillole raccomandate dalla posologia del farmaco.

L'esposizione è stata definita "continua" se il periodo di tempo che intercorreva tra la fine della precedente prescrizione e l'inizio della successiva era  $\leq 25\%$  della durata della precedente.

I farmaci monitorati sono stati celecoxib, rofecoxib, etoricoxib e valdecoxib (*coxib*); meloxicam, etodolac, e diclofenac (FANS COX-2 selettivi *non-coxib*) e tutti gli altri FANS tradizionali (aspirina esclusa).

Tempi di osservazione da 1 a 90 giorni dopo la fine del trattamento sono stati definiti come esposizione passata ma recente; mentre una esposizione remota ha riguardato un'osservazione da 91 giorni a 2 anni dopo la fine del trattamento.

L'end point primario è stato il primo infarto acuto del miocardio registrato durante il periodo di studio. L'evento è stato classificato come "probabile" se la diagnosi riportava dettagli specifici sulla localizzazione anatomica dell'infarto, se erano stati eseguiti specifici test di conferma o se nel registro erano stati riportati altri sintomi o eventi che accompagnano l'infarto. Se nessuno dei criteri precedenti veniva rilevato, l'evento era definito come "possibile".

L'analisi si è focalizzata sugli eventi probabili usando l'esposizione remota ai FANS come gruppo di riferimento. L'analisi delle regressioni Cox (Cox-proportional hazard regressions) è stata utilizzata per stimare gli hazard ratio (HR) aggiustandoli per età, genere, indice di massa corporea (BMI), fattori di rischio, abitudine al fumo e all'alcool.

Tra la popolazione in esame sono stati registrati 1185 eventi di infarto (889 probabili e 296 possibili) da una coorte di 283.136 pazienti. Dopo aggiustamento per i fattori demografici e di rischio cardiovascolare, l'HR per l'infarto è risultato significativamente più elevato sia per i FANS del tipo *coxib* (2.11) sia per i *non-coxib* (2.24) se confrontati con l'esposizione remota ai FANS tradizionali. Per contro, non è stato riscontrato aumento dell'HR per i FANS tradizionali non COX-2 selettivi.

Non sono state osservate, inoltre, evidenze di una persistenza del rischio anche dopo sospensione della terapia, così come un'esposizione passata ma recente non è stata associata ad un aumento dell'HR. I valori di HR nei non-utilizzatori, usati come gruppo di controllo, sono stati 2.12 per gli

inibitori COX-2 selettivi, 1.31 per i FANS tradizionali e 0.98 per il gruppo ad esposizione passata ma recente.

Eseguendo una stratificazione nei sottogruppi di esposizione di un mese contro un'esposizione oltre un mese, il rischio di infarto acuto è risultato aumentato durante il primo mese di utilizzo di FANS COX-2 selettivi, ma non oltre tale periodo (HR: 3.43 contro 1.88).

Questi risultati suggeriscono che l'uso di FANS COX-2 selettivi di tipo *coxib e non-coxib* è associato ad un elevato rischio di infarto acuto del miocardio entro il primo mese di esposizione. Nonostante quest'indagine non abbia valutato gli eventi improvvisi di infarto avvenuti in pazienti non ospedalizzati, i risultati ottenuti sottolineano l'importanza di monitorare la potenziale cardiotossicità dei FANS e evidenziano nuovi dati in merito all'andamento temporale del rischio di infarto associato all'utilizzo di tali farmaci.

\* Questi dati sono stati rettificati un anno dopo la pubblicazione dell'APPROVe, rivelando che l'aumento del rischio CV non veniva osservato solo dopo 18 mesi di trattamento con rofecoxib ma era evidente già all'inizio e per tutta la durata della terapia (*Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial [erratum]. N Engl J Med. 2006; 355: 221*).

#### Riferimento bibliografico

Tarek A et al. Onset of acute myocardial infarction after use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug safety* 2008; DOI: 10.1002/pds.

### Infusione di vasopressina vs noradrenalina in pazienti con shock

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Lo shock settico è uno dei problemi più impegnativi nella medicina d'urgenza ed è la causa più comune di morte nelle unità di terapia intensiva. La diagnosi clinica si basa su un insieme di segni e sintomi, quali una probabile fonte di infezione, febbre, tachicardia, tachipnea, alterazione della conta leucocitaria e ipotensione come segno di disfunzione circolatoria.

Le strategie terapeutiche includono la somministrazione di liquidi e l'uso di catecolamine (noradrenalina, adrenalina, dopamina e dobutamina) che, pur essendo efficaci nel ripristinare una pressione arteriosa media minimamente accettabile per mantenere la perfusione d'organo, hanno importanti effetti collaterali e possono aumentare anche il tasso di mortalità. Ad esempio, la noradrenalina può diminuire la gittata cardiaca, l'apporto di ossigeno e il flusso ematico a organi vulnerabili indipendentemente da una adeguata pressione di perfusione.

È oggetto di discussione il ruolo della vasopressina esogena come trattamento aggiuntivo alle catecolamine in casi di grave shock settico. Il relativo deficit di vasopressina in pazienti con shock settico fa ipotizzare che la somministrazione dell'ormone peptidico possa ripristinare il tono vascolare e la pressione sanguigna, riducendo così il fabbisogno di catecolamine. Nonostante l'ampio uso della vasopressina nella pratica clinica, solo due piccoli studi randomizzati ne hanno valutato l'uso in pazienti con shock settico (*Malay MB et al. J Trauma 1999; 47: 699-703; Patel BM et al. Anesthesiology 2002; 96: 576-82*), e nessuno dei due aveva la potenza sufficiente per valutare la mortalità, la disfunzione d'organo o la *safety*.

Il *Vasopressine and Septic Shock Trial (VASST)* è uno studio multicentrico, stratificato, randomizzato, in doppio cieco, che ha coinvolto 27 centri in Canada, Australia e USA, tra luglio 2001 e aprile 2006, programmato per verificare se in pazienti con shock settico in terapia standard (incluse le catecolamine), la vasopressina diminuisse la mortalità a 28 giorni, in confronto alla noradrenalina. Secondariamente, è stato studiato se gli effetti benefici della vasopressina possano essere più pronunciati di quelli della noradrenalina nel sottogruppo di pazienti con uno shock settico più grave, in confronto a quelli con malattia meno grave.

Gli autori definiscono shock settico meno grave quello che richiede un trattamento con 5-14 µg/min di noradrenalina o farmaco equivalente; e shock settico più grave quello che richiede 15 µg/min di noradrenalina o farmaco equivalente.

778 pazienti (età >16 anni) con shock settico resistente alla somministrazione di liquidi (cioè senza risposta all'infusione di 500 ml di soluzione fisiologica o che richiedono vasopressori) ed a noradrenalina a basse dosi, sono stati randomizzati a ricevere un'infusione di vasopressina (da 0,01 ad un massimo di 0,03 U/min; n=396) o un'infusione di noradrenalina (da 5 ad un massimo di 15 µg/min; n=382), entrambe titolate per mantenere una pressione arteriosa costante.

L'end point primario era il decesso per qualsiasi causa a 28 giorni dall'inizio del trattamento. End point secondari sono stati: la mortalità a 90 giorni; i giorni in cui il paziente era vivo e privo di disfunzione d'organo nei primi 28 giorni (in accordo ai *Brussels Criteria*); i giorni di sopravvivenza senza uso di vasopressori, ventilazione meccanica o procedure dialitiche; i giorni di sopravvivenza liberi da segni e sintomi di risposta infiammatoria sistemica; i giorni di sopravvivenza senza uso di corticosteroidi; i giorni di degenza nelle unità di terapia intensiva e in ospedale. È stato valutato anche il tasso di eventi avversi gravi.

Non sono state riscontrate differenze significative tra il gruppo vasopressina e quello noradrenalina riguardo al tasso di mortalità a 28 giorni (35,4% e 39,3%, rispettivamente; p=0,26) e a 90 giorni (43,9% e 49,6%, rispettivamente; p=0,11).

Il tasso complessivo di eventi avversi gravi non è stato differente nei due gruppi (10,3% vs 10,4%, vasopressina vs noradrenalina; p=1,00). Tuttavia, i pazienti trattati con noradrenalina hanno mostrato una maggiore tendenza ad andare incontro ad arresto cardiaco (2,1% vs 0,8%, noradrenalina vs vasopressina; p=0,14), e quelli trattati con vasopressina una maggiore tendenza ad avere ischemia digitale (2,0 vs 0,5, vasopressina vs noradrenalina; p=0,11).

Nel gruppo di pazienti con shock settico meno grave, il tasso di mortalità a 28 giorni è stato più basso con vasopressina che con noradrenalina (26,5% vs 35,7%; p=0,05); al contrario, non è stata misurata alcuna differenza significativa tra i due trattamenti nei pazienti con shock settico più grave (44,0% vs 42,5%; p=0,076).

Questi risultati sono rilevanti poiché, come affermano gli autori, lo studio è dotato di una potenza sufficiente a valutare una differenza assoluta del 10% nel tasso di mortalità. Le percentuali di mortalità osservate in entrambi i gruppi erano considerevolmente più basse di quelle misurate in studi precedenti, probabilmente a causa di un miglioramento complessivo della terapia dei pazienti con shock settico.

Lo studio presenta alcuni limiti; in particolare, la mancanza di benefici da parte della vasopressina potrebbe essere dovuta al tempo medio (12 h) intercorso tra il raggiungimento dei criteri di inclusione e l'inizio del trattamento.

Gli autori concludono che nei pazienti con shock settico trattati con catecolamine, basse dosi di vasopressina (0,03 U/min) non riducono il tasso di mortalità rispetto alla noradrenalina. Infine, non è stata evidenziata nessuna correlazione tra gravità dello shock e risposta al trattamento.

L'articolo è accompagnato da un editoriale di JE Parrillo, il quale mette in luce alcuni punti chiave dello studio. Innanzitutto, sono stati esclusi pazienti con patologie cardiache, e, più in generale, pazienti ad alto rischio; questo bias potrebbe giustificare un tasso di eventi avversi simile nei due gruppi e la minore mortalità complessiva associata a shock settico riscontrata nello studio (37%) rispetto a quella attesa (50-60%). Inoltre, la pressione media all'inizio dello studio, durante la somministrazione di catecolamine in monoterapia, era di 72-73 mm Hg, pertanto il trial risulta in una valutazione della vasopressina come risparmiatore di catecolamine, piuttosto che come valutazione della vasopressina nello shock settico non responsivo alle catecolamine. Infine, il trattamento con vasopressori è stato iniziato in media dopo 12 h dall'insorgenza dello shock settico, tempo che potrebbe essere troppo tardivo perché un qualsiasi agente vasopressorio



dimostri un effetto significativo sulla mortalità. A tal proposito, l'editorialista sottolinea l'applicabilità, nello shock settico, del concetto di "golden hour", periodo critico durante il quale è necessario intraprendere la terapia.

Alla luce di tali considerazioni, l'editorialista afferma che:

- non esiste un vantaggio convincente per l'uso di vasopressina piuttosto che di noradrenalina;
- nel trattamento dello shock settico è decisiva la tempestività dell'intervento con vasopressori, piuttosto che uno specifico agente.

In conclusione, nello shock settico, sia nella pratica che negli studi clinici, una volta che si è instaurata l'ipotensione, è necessario iniziare immediatamente una terapia antimicrobica, un supporto vascolare, ed altre terapie efficaci raccomandate dalle linee guida.

#### Riferimenti bibliografici

Russell JA et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877-87.

Parrillo JE. Septic shock – vasopressin, norepinephrine, and urgency. *N Engl J Med* 2008; 358: 954-6.

### **Profilassi con probiotici nella pancreatite acuta grave: un RCT in doppio cieco**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Le complicanze infettive e la mortalità ad esse associata rappresentano un problema rilevante in caso di pancreatite acuta. La profilassi antibiotica sistemica è stata ampiamente valutata senza che però se ne potesse evidenziare l'effetto benefico, il che ha determinato da un lato l'abbandono di questa strategia terapeutica da parte di molti clinici, dall'altro la necessità e quindi la ricerca di altri approcci in grado di prevenire le complicanze infettive.

La somministrazione enterale di probiotici potrebbe prevenire tali complicanze riducendo la crescita batterica intestinale, ripristinando la funzione di barriera del tubo digerente e modulando la risposta immunitaria. Tuttavia, non esistono delle evidenze convincenti al riguardo.

Per stabilire gli effetti della profilassi con probiotici nei pazienti con pancreatite acuta grave è stato condotto un RCT multicentrico in doppio cieco verso placebo (*Dutch Acute Pancreatitis Study Group. PRObiotics in PANcreatitis TRIAL – PROPATRIA*).

Lo studio ha coinvolto 298 pazienti randomizzati a ricevere, entro 72 h dall'inizio dei sintomi di pancreatite, una preparazione a base di probiotici (n=153) o placebo (n=145), somministrati per via enterica 2 volte/die per 28 giorni.

Il preparato somministrato conteneva 6 ceppi batterici (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium lactis*) oltre ad amido di mais e maltodestrine, per una concentrazione batterica giornaliera totale di  $10^{10}$ . La scelta dei ceppi è stata effettuata in base alla loro capacità di inibire la crescita dei patogeni maggiormente riscontrati nel pancreas colpito da necrosi infetta. Sono stati esclusi i ceppi che potevano di per sé dare complicanze infettive, indipendentemente dalla patologia sottostante.

L'end point primario composito dello studio consisteva in una delle seguenti complicanze infettive al momento del ricovero e nei 90 giorni di follow-up: necrosi pancreatica infetta, batteriemia, polmonite, urosepsi o ascite infettiva.

Gli end point secondari erano: mortalità, insufficienza multiorgano (attraverso un metodo di valutazione quantitativa dell'insufficienza sequenziale d'organo, di insufficienza d'organo all'ammissione, di comparsa dell'insufficienza d'organo dopo la randomizzazione), necessità di interventi chirurgici per necrosi infette o emergenze addominali, degenza ospedaliera, degenza in terapia intensiva, uso di antibiotici e sintomatologia addominale.

Le complicanze infettive si sono verificate in 46 (30%) dei pazienti trattati ed in 41 (28%) di quelli randomizzati a placebo (RR 1,06; CI 95% 0,75-1,51); 24 (16%) pazienti trattati sono deceduti, rispetto a 9 (6%) del gruppo placebo (RR 2,53; 1,22-5,25). In 9 dei pazienti trattati è insorta un'ischemia intestinale (in 8 casi con esito fatale), mentre nessuno dei pazienti randomizzati a placebo ha sviluppato questa complicanza (p=0,004).

Nei pazienti con pancreatite acuta grave, la profilassi con diversi ceppi di probiotici non riduce il rischio di complicanze infettive, ma anzi aumenta quello di mortalità.

È possibile che l'aumento della mortalità possa essere dovuto ad un effetto lesivo sulla parete intestinale con successiva ischemia, con ripercussioni maggiori nei soggetti più compromessi (con insufficienza multiorgano). Non è chiaro quale possa essere il meccanismo che sottende l'ischemia, si può solo ipotizzare che la maggiore presenza di ceppi batterici a livello enterico determini un'eccessiva domanda locale di ossigeno a carico di un circolo già gravemente compromesso. Altra ipotesi è che i ceppi batterici causino un'inflammatione locale con riduzione del flusso capillare e conseguente ischemia.

In considerazione di questi risultati e delle problematiche affrontate dallo studio, sarebbe opportuno non somministrare probiotici in questo setting di pazienti.

Questo studio è stato condotto in pazienti affetti da una grave patologia, ma, secondo l'editoriale di accompagnamento allo studio, non è chiaro come i risultati possano essere trasferiti sui milioni di soggetti che assumono abitualmente probiotici senza essere affetti da pancreatite e senza essere atleti professionisti. Del resto la maggior parte degli studi condotti sui probiotici e che ne hanno esaltato i benefici, ha interessato specifiche tipologie di pazienti ospedalizzati.

Inoltre i presunti effetti favorevoli sulla salute di questi prodotti sono ampiamente pubblicizzati, ma spesso le loro etichette sono incomplete e fumose, a dispetto delle chiare indicazioni dell'Unione Europea. Ad esempio, da un'indagine condotta nel Regno Unito su 50 prodotti è emerso che nella metà dei casi non erano specificati i ceppi probiotici o la loro concentrazione.

Nell'attesa che ulteriori studi caratterizzino meglio i pro ed i contro di questi prodotti, sarebbe opportuno che l'OMS rivedesse la sua definizione di probiotici (prodotti che conferiscono un beneficio alla salute di chi li assume), in quanto dopo i risultati ottenuti dal trial sopra riportato, non è più possibile affermare che i probiotici siano privi di rischi.

#### Riferimenti bibliografici

Besselink MGH et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-79.

Probiotics or con? (Editorial) *Lancet* 2008; 371: 624.

#### Identificazione di potenziali interazioni gravi tra farmaci utilizzando un database italiano di medicina generale

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'articolo riporta i risultati di un'esperienza di farmacovigilanza italiana. L'esigenza di questo studio nasce dal limitato numero di informazioni sulle interazioni tra farmaci in pazienti non ospedalizzati. I pochi studi condotti nell'ambito della medicina generale hanno fornito un'ampia varietà di stime; dal 9 al 70% dei pazienti riferisce l'uso concomitante di farmaci con conseguente rischio di interazioni, ma le interazioni gravi riguardano solo lo 0,5-2% degli stessi.

Obiettivo dello studio è stato analizzare le prescrizioni di un database di medicina generale per 1 anno per determinare la frequenza, le caratteristiche e il monitoraggio di potenziali interazioni gravi tra farmaci.

A tal scopo sono state analizzate le cartelle cliniche di 16 medici di base nella Regione Veneto e sono stati selezionati i pazienti che avevano ricevuto almeno una prescrizione durante il periodo 1 gennaio–31 dicembre 2004.

Il testo di riferimento usato per definire le interazioni gravi tra farmaci è stato *Drug Interaction Facts* (Facts and Comparisons, St Louis, MO, 2006). Sono stati stabiliti 3 livelli di gravità delle interazioni (maggiore, moderata e minore) e la documentazione è stata suddivisa in 5 categorie di diverso livello (riconosciuto, probabile, sospetto, possibile, improbabile); sulla base di una combinazione di questi due elementi, è stato assegnato un punteggio di significatività da 1 a 5 per ogni interazione (dove, ad es., 1 = gravità maggiore e documentazione riconosciuta o probabile o sospetta).

È stata quindi stilata una lista di 895 interazioni di livello 1 e, utilizzando il database, sono stati identificati i pazienti che assumevano contemporaneamente questi farmaci.

Il giorno della prescrizione è stato considerato come data di inizio d'uso del farmaco, e per ogni paziente è stato calcolato il periodo di esposizione al farmaco dell'interazione moltiplicando il numero di *Defined Daily Doses* (DDD) per il numero di confezioni prescritte. Le potenziali interazioni gravi sono state raggruppate in base al loro specifico rischio potenziale e, per le coppie di farmaci che più frequentemente danno interazioni, è stato valutato se i medici ne avevano monitorato la sicurezza.

Durante lo studio, 16037 soggetti (età media 53,1 anni; 55% donne) avevano ricevuto almeno 1 prescrizione. Sono state analizzate 185.704 prescrizioni relative a 1020 farmaci. Il farmaco più prescritto è stato il ramipril seguito da acido acetilsalicilico e atorvastatina.

Il 17% dei pazienti non poteva avere interazioni poiché gli era stato prescritto 1 solo farmaco, il 48% aveva ricevuto da 2 a 5 diversi farmaci e il 35% più di 5.

119 è stato il numero di differenti tipi di potenziali interazioni gravi tra farmaci riscontrati 1037 volte nel 4,7% dei pazienti (758/16037).

Più dell'80% dei farmaci con potenziali interazioni erano farmaci cardiovascolari, di questi la digossina è stata la più frequentemente coinvolta (47%). I rischi potenziali più comuni sono stati: disturbi elettrolitici, aumento dei livelli serici di digossina, emorragia, miopatia grave o rabdomiolisi, aritmie.

Prendendo in considerazione i pazienti che avevano usato digossina con diuretici dell'ansa o tiazidici per più di 5 mesi, il 72% aveva fatto almeno un test per monitorare la tossicità da digossina, mentre il 28% non aveva fatto alcun test.

Il 64% dei pazienti che avevano assunto digossina con amiodarone, verapamile o propafenone avevano fatto un ECG e/o monitorato la digossina; il 36% non si era sottoposto ad alcun test.

Gli autori concludono che, nella popolazione esaminata, il rischio di potenziali interazioni gravi tra farmaci è relativamente basso e riguarda pochi farmaci.

Il monitoraggio dei pazienti trattati con digossina ed altri farmaci cardiovascolari dovrebbe essere migliorato.

Inoltre, l'uso concomitante di farmaci per correggere l'iperkaliemia o l'ipokaliemia indotta da alcuni farmaci cardiovascolari sembra indicare la consapevolezza dei medici nei confronti di potenziali disturbi elettrolitici.

Informazioni precise e aggiornate sui farmaci che danno interazioni possono prevenire il manifestarsi di interazioni ben documentate, in particolare quando esistono alternative terapeutiche.

#### Riferimento bibliografico

Magro L et al. Identification of severe potential drug-drug interactions using an Italian general-practitioner database. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 303-9.

**Switch ad un altro SSRI o a venlafaxina con o senza l'associazione della terapia cognitivo-comportamentale in adolescenti con depressione resistente alla terapia con SSRI**

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

La depressione nel paziente adolescente è una patologia comune, cronica, ricorrente ed inabilitante che concorre in maniera sostanziale alla disabilità ed alla mortalità dei soggetti in questa fascia di età.

Nel trattamento dell'episodio depressivo dell'adolescente le linee guida raccomandano l'utilizzo di un inibitore della ricaptazione della serotonina (SSRI), la psicoterapia o entrambi. A questo riguardo la tecnica psicoterapeutica più studiata è la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), rivelatasi efficace in associazione alla terapia farmacologica nel trattamento della depressione nell'adulto ed in alcuni, ma non in tutti, gli studi sulla popolazione pediatrica. Nonostante questi trattamenti, il 40% circa dei pazienti non mostra una risposta clinica soddisfacente e solo un terzo arriva alla remissione sintomatologica completa.

In questo studio multicentrico<sup>1</sup>, condotto dal 2000 al 2006, gli adolescenti che non hanno risposto ad un trattamento iniziale di un minimo di due mesi con almeno 40 mg/die di fluoxetina o dosaggi equivalenti di altri SSRI (40 mg/die di paroxetina, citalopram, 20 mg/die di escitalopram o 150 mg/die di sertralina) sono stati sottoposti ad un trattamento di 12 settimane con:

- switch ad un SSRI differente (paroxetina, citalopram o fluoxetina partendo con 10 mg/die fino a 20 o 40 mg/die a seconda della risposta del paziente);
- switch ad un altro SSRI in associazione a sedute di CBT;
- switch a venlafaxina, un inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (150-225 mg/die);
- switch a venlafaxina in associazione a sedute di CBT.

Sono stati inclusi nello studio 334 pazienti di entrambi i sessi (70% femmine) con un'età compresa tra i 12 e i 18 anni (media 16 anni), in trattamento per un disordine depressivo maggiore diagnosticato secondo i criteri del DSM-IV, con una depressione clinicamente significativa (con un punteggio di almeno 40 alla Children's depression Rating Scale-Revised [CDRS-R]) ed un punteggio di almeno 4 (gravità moderata) alla Clinical Global Impressions-Severity Subscale.

Sono stati considerati criteri di esclusione la partecipazione ad altri trial sugli SSRI, una storia di mancata risposta alla venlafaxina (almeno 4 settimane ad un dosaggio  $\geq 150$  mg/die) o ad almeno 7 sedute di CBT. Sono stati esclusi anche i pazienti affetti da disordine bipolare, psicosi, disordine pervasivo dello sviluppo o autismo, disordini dell'alimentazione, consumo o dipendenza da sostanze di abuso, ipertensione (pressione diastolica  $>90$  mmHg), gravidanza, allattamento o rapporti sessuali non protetti.

Sono stati inclusi pazienti in terapia con altri farmaci attivi sul SNC (stimolanti, ipnotici o ansiolitici) purché in terapia da almeno 12 settimane e con un dosaggio stabile.

I pazienti sono stati valutati mediante un colloquio diagnostico (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version), una valutazione della gravità clinica della depressione (CDRS-R) ed esami ematochimici (funzionalità epatica, tiroidea, elettroliti, ricerca di sostanze d'abuso nelle urine). I pazienti hanno continuato con la loro terapia per due settimane, poi sono stati rivalutati calcolando la differenza tra i due CDRS-R: se la riduzione nel punteggio era  $<30\%$  e persistevano i sintomi depressivi (CDRS-R  $\geq 40$ ) veniva offerta la possibilità di essere arruolati nello studio.

Dopo la randomizzazione, si è proceduto alla graduale sospensione della terapia (in due settimane), tranne per i pazienti in terapia con fluoxetina ai quali il farmaco è stato semplicemente interrotto data la lunga emivita dell'antidepressivo.

Lo psichiatra ha valutato i partecipanti all'inizio dello studio, alla settimana 6 ed alla settimana 12, con visite settimanale durante il trattamento acuto. Lo schema di somministrazione dell'SSRI era di 10 mg/die la prima settimana, 20 mg/die dalla settimana 2 alla 6, con la possibilità di aumentare a 40 mg/die in caso di risposta non soddisfacente (Clinical Global Impressions-Severity Subscale  $\geq 3$ ). Il dosaggio di venlafaxina dalla settimana 1 alla settimana 4 era rispettivamente 37,5, 75, 112,5 e 150 mg/die, con la possibilità di aumento a 225 mg alla settimana 6. In caso di comparsa di effetti avversi il dosaggio veniva ridotto.

Sono stati utilizzati diversi approcci a seconda del paziente e della sua situazione familiare. Il protocollo prevedeva 12 sessioni di CBT di 60-90 minuti ciascuna nelle prime 12 settimane, delle quali da 3 a 6 dovevano essere sessioni familiari.

Il miglioramento clinico è stato valutato con la Clinical Global Impressions-Severity Subscale, il cui punteggio va da 1 (molto migliorato) a 7 (molto peggiorato).

L'outcome primario dello studio ossia l'adeguata risposta clinica, è stata definita da un punteggio  $\leq 2$  alla Clinical Global Impressions-Severity Subscale e da un aumento del punteggio al CDRS-R di almeno il 50%; l'outcome secondario era la variazione nel tempo del CDRS-R.

I sintomi depressivi riportati dal paziente e le idee suicidarie sono stati valutati con la Beck Depression Inventory ed il Suicide Ideation Questionnaire-Jr. Dopo gli "alert"<sup>2</sup> dell'FDA sulla sicurezza degli antidepressivi, i partecipanti sono stati monitorati settimanalmente per quanto riguarda la comparsa di ideazione e comportamenti suicidari ed effetti avversi degli antidepressivi quali ostilità, irritabilità, labilità emotiva.

Dei 334 pazienti randomizzati, 231 (69.2%) hanno completato lo studio, i rimanenti (30.8%) si sono ritirati nella maggior parte dei casi per la comparsa di eventi avversi (n=41), non aderenza al protocollo, perdita al follow-up o ritiro del consenso informato (n=31), utilizzo di farmaci non concessi dal protocollo (n=20) o sviluppo di criteri di esclusione (n=7).

Dall'analisi statistica dei dati raccolti, è emerso che hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente soprattutto i pazienti sottoposti a CBT, mentre non c'erano differenze tra i diversi gruppi sottoposti a terapia farmacologica.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nemmeno per quanto riguarda la comparsa di eventi avversi. Sono stati riportati 18 tentati suicidi da parte di 17 pazienti. La difficoltà nell'addormentamento e l'irritabilità sono stati gli unici eventi segnalati da almeno il 5% dei partecipanti. La comparsa di reazioni cutanee è stata più frequente nel gruppo trattato con venlafaxina rispetto al gruppo trattato con SSRI (p=0,01). Quattro pazienti in terapia con venlafaxina ed 1 con SSRI hanno sospeso il trattamento per la comparsa di eventi avversi a livello cardiovascolare (1 prolungamento del QT, 2 casi di ipertensione arteriosa, 1 caso di tachicardia).

I limiti dello studio consistono nel reclutamento di pazienti con una forma grave e cronicizzata di depressione, resistente a regimi farmacologici a dosi piene e questo è già di per sé predittivo di una scarsa risposta al trattamento. In questo studio non si è inoltre analizzato quanto i pazienti avrebbero beneficiato del CBT se non avessero variato la loro terapia farmacologica. Inoltre non è stato preso in considerazione il potenziamento terapeutico con altri farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica (bupropione, litio, tiroxina, antipsicotici atipici). È stato osservato che l'utilizzo concomitante di terapie per il sonno determina una ridotta risposta al trattamento (non è chiaro se per le caratteristiche cliniche di chi assume ipnotici o per un'interazione ipnotico/antidepressivo).

Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori concludono che, al contrario della loro ipotesi iniziale, lo switch a venlafaxina non si è dimostrato superiore rispetto a quello verso un altro SSRI.



La maggior frequenza di eventi avversi a livello cardiovascolare e l'efficacia relativa della terapia con venlafaxina negli adolescenti suggeriscono come approccio migliore il passaggio ad un altro SSRI in caso di mancata risposta.

Inoltre, non è stato dimostrato che la combinazione CBT/terapia farmacologica possa offrire un netto vantaggio rispetto alla sola terapia farmacologica sull'incidenza di comportamenti suicidari, come era già stato dimostrato in altri studi sulla depressione negli adolescenti.

**Conflitto di interesse:** Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o di essere stati consulenti di diverse ditte farmaceutiche.

#### Riferimenti bibliografici

1. Brent D et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 901-13.
2. FDA Talk Paper. FDA statement regarding the antidepressant paxil for pediatric depression. June 19, 2003. [www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01230.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01230.html).
3. Goodyer I et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression. BMJ 2007; 335: 142.

### Una revisione della sensibilità e tollerabilità dei farmaci antipsicotici in pazienti affetti da disturbo bipolare o schizofrenia: focus sulla sonnolenza

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Le differenze fenomenologiche e neurobiologiche tra schizofrenia e disturbo bipolare sono ormai note e ben documentate; resta ancora da chiarire se pazienti con disturbo bipolare presentino una sensibilità e una tollerabilità ai farmaci antipsicotici simili a quelle dei pazienti con schizofrenia, o diverse, in base alla fase depressiva o maniacale predominante.

In questi ultimi anni, nella terapia del disturbo bipolare, si è assistito ad un aumento crescente dell'utilizzo degli antipsicotici atipici e ad un continuo impiego dei tipici. Risulta, quindi, di fondamentale importanza evidenziare le differenze nella sensibilità e nella tollerabilità a questi farmaci tra pazienti con schizofrenia e pazienti con disturbo bipolare.

In questo lavoro sono stati presi in esame trial controllati nei quali sono stati confrontati con placebo aloperidolo o antipsicotici atipici (aripirazolo, risperidone, olanzapina, quetiapina, ziprasidone\*), per il trattamento della fase acuta della schizofrenia, della mania e della depressione bipolare con l'obiettivo di comparare i rischi di interruzione della terapia per eventi avversi e per sonnolenza (sonnolenza propriamente detta e sedazione) tra antipsicotici e placebo nelle tre condizioni psichiatriche citate e le differenze nel rischio di interruzione del trattamento per eventi avversi o sonnolenza in relazione all'antipsicotico assunto.

La selezione dei relativi trial pubblicati nel periodo gennaio 1966-dicembre 2006, tramite una ricerca su Medline, ha evidenziato un approccio non univoco nel riportare gli effetti avversi; l'incidenza dell'interruzione della terapia farmacologica per effetti avversi e per sonnolenza era, comunque, presente nella maggioranza di essi.

Per quanto riguarda i dosaggi, nei trial sulla schizofrenia sono state utilizzate dosi fisse, in alcuni casi basse (aripirazolo 2 mg/die, olanzapina 2.5 mg/die, risperidone 2 mg/die, quetiapina 75 mg/die, ziprasidone 10 mg/die), mentre negli studi sul disturbo bipolare sono stati utilizzati farmaci antipsicotici a dosi flessibili, le medie delle quali sono state fissate ai massimi dosaggi raccomandati per la schizofrenia.

Per rendere possibile il confronto, si è scelto di unificare le dosi utilizzate nella schizofrenia a quelle impiegate nella mania (aloperidolo 10-12 mg/die, olanzapina 11.6-16.3 mg/die, quetiapina 600

mg/die, risperidone 6 mg/die, ziprasidone 120-160 mg/die) e di abbinare gli studi riguardanti la depressione bipolare, in cui la quetiapina era impiegata alla dose di 600 mg/die, ai trial sulla mania in cui si era utilizzato lo stesso farmaco.

La riduzione assoluta del rischio (ARR) o l'aumento del rischio (ARI) e il numero dei soggetti necessario da trattare per osservare un evento avverso (NNH) o un beneficio (NNT) sono stati usati per quantificare le differenze tra antipsicotici e placebo nell'interruzione della terapia dovuta ad eventi avversi o sonnolenza. Valori negativi di NNH e ARI sono stati stimati come indicativi di un rischio di interruzione della terapia per eventi avversi o sonnolenza maggiore per l'antipsicotico rispetto al placebo; valori positivi di NNT e ARR sono stati considerati come indicativi di un rischio di interruzione della terapia per eventi avversi o sonnolenza inferiore per l'antipsicotico rispetto al placebo.

Dall'analisi dei 25 trial selezionati sono stati ottenuti i seguenti risultati.

#### Interruzione della terapia per eventi avversi

**Schizofrenia:** non sono state rilevate differenze significative tra aloperidolo, olanzapina, quetiapina o risperidone e placebo, mentre un rischio maggiore rispetto a quest'ultimo è stato evidenziato per ziprasidone (ARI=5.3% e NNH=19).

Gli eventi avversi responsabili dell'interruzione del trattamento sono stati: rash, reazioni allergiche, vertigini, insonnia, allucinazioni, sintomi extrapiramidali e sedazione. Al contrario, nel caso di aripiprazolo si è evidenziato un rischio di interruzione del trattamento inferiore rispetto al placebo (ARR=8.5% e NNT=12).

**Mania:** tutti gli antipsicotici atipici e l'aloiperidolo sono stati ben tollerati dai pazienti affetti da disturbo maniacale; nell'interruzione della terapia non sono state evidenziate differenze significative tra questi farmaci e il placebo.

**Depressione bipolare:** sia la quetiapina (ARI=13.9% e NNH=7) che l'olanzapina (ARI=4.2% e NNH=24) hanno mostrato un rischio maggiore rispetto al placebo. Nel caso dell'olanzapina l'evento maggiormente responsabile dell'interruzione terapeutica è stata la sonnolenza; per la quetiapina eventi avversi responsabili sono stati la sonnolenza (8.3%), le vertigini (2.3%), la fatigue (1.1%) e la secchezza delle fauci (0.9%).

**Confronto fra gli antipsicotici nelle 3 condizioni psichiatriche:** nella schizofrenia e nella mania non sono state rilevate differenze significative tra gli antipsicotici nell'indurre l'interruzione della terapia farmacologica per eventi avversi. Di notevole importanza è che l'olanzapina ha mostrato un elevato rischio di interruzione per eventi avversi (NNH medio=24) nell'ambito della depressione bipolare, ma non nella mania o nella schizofrenia.

#### Sonnolenza

**Schizofrenia:** non sono state rilevate differenze significative tra aloperidolo, quetiapina o risperidone e placebo, mentre un rischio maggiore rispetto a quest'ultimo è stato osservato per aripiprazolo (ARI=7.2% e NNH=14), ziprasidone (ARI=9.5% e NNH=11) e olanzapina (ARI=18.4% e NNH=5)

**Mania:** non sono evidenziate differenze significative tra aloperidolo e il placebo, mentre un rischio maggiore rispetto a quest'ultimo è stato osservato per risperidone (ARI=11.9% e NNH=8), aripiprazolo (ARI=12.1% e NNH=8), quetiapina (ARI=12.2% e NNH=8), ziprasidone (ARI=20.2% e NNH=5) e olanzapina (ARI=22% e NNH=5).

**Depressione bipolare:** Sia la quetiapina (ARI=43.6% e NNH=2) che l'olanzapina (ARI=15.6% e NNH=6) hanno mostrato un rischio maggiore rispetto al placebo.

**Confronto fra gli antipsicotici nelle 3 condizioni psichiatriche:** Nella schizofrenia e nella mania non si sono rilevate differenze significative tra gli antipsicotici nell'induzione della sonnolenza; più precisamente, tutti questi farmaci espongono il paziente, sia schizofrenico che maniacale, al rischio di sonnolenza, sebbene l'induzione maggiore sia stata evidenziata nella mania (soprattutto con aripiprazolo e ziprasidone).

Nella depressione bipolare, il rischio di sonnolenza con antipsicotici è in assoluto maggiore rispetto alle altre 2 condizioni psichiatriche, e il farmaco maggiormente responsabile è la quetiapina.

Le conclusioni alle quali gli autori giungono sono le seguenti:

- Gli antipsicotici tipici (aloperidolo) e atipici sono ben tollerati nel trattamento della fase acuta maniacale o schizofrenica, come dimostra l'assenza di differenze significative nell'interruzione della terapia tra questi e il placebo.
- Un rischio significativamente più elevato rispetto al placebo, in termini di interruzione della terapia sia per eventi avversi che per sonnolenza, si è invece osservato nella depressione bipolare in terapia con olanzapina o quetiapina; per ragioni ancora non del tutto chiarite, sembra infatti che soggetti in fase depressiva bipolare siano più sensibili agli antipsicotici rispetto ai soggetti con mania o schizofrenia.

Gli autori stessi denunciano alcuni limiti dello studio, tra cui l'aver incluso solo trial randomizzati e controllati pubblicati in lingua inglese e l'aver utilizzato come unico parametro per il confronto dell'interruzione del trattamento gli eventi avversi e la sonnolenza. Bisogna inoltre tenere presenti dati confondenti insiti nel disegno originale degli studi selezionati, come i criteri di inclusione ed esclusione, la durata dello studio, i dosaggi dei farmaci o terapie concomitanti con altri agenti psicotropi. Alla luce di tutto questo, e tenendo presente che si tratta di dati a breve termine, che dovrebbero essere interpretati con cautela e non necessariamente estesi a lungo termine, la presente revisione giunge ad un importante suggerimento, utile ai clinici nell'impostazione della terapia antipsicotica in pazienti affetti da disturbo bipolare in fase depressiva, che dovrebbe essere iniziata a dosi più basse rispetto a quelle impiegate per la fase maniacale o la schizofrenia.

I risultati di questa analisi dimostrano che pazienti con disturbo bipolare, a prescindere dalla fase maniacale o depressiva predominante, sono più sensibili rispetto ai pazienti con schizofrenia ai farmaci antipsicotici, sebbene i soggetti in fase maniacale acuta sembrano tollerarli meglio rispetto ai pazienti con depressione; in quest'ultimo caso iniziare la terapia antipsicotica a basse dosi potrebbe ridurre il rischio di insorgenza di eventi avversi, causa dell'interruzione del trattamento.

\*Non in commercio in Italia.

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

#### Riferimento bibliografico

Keming Gao et al. A review of sensitivity and tolerability of antipsychotics in patients with bipolar disorder or schizophrenia: focus on somnolence. J Clin Psychiatry 2008; 69: 302-9.

### Levetiracetam per il trattamento dell'epilessia generalizzata idiopatica con convulsioni miocloniche

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'epilessia giovanile mioclonica (*juvenile myoclonic epilepsy*, JEM) è la forma più comune di epilessia generalizzata idiopatica (*idiopathic generalized epilepsy*, IGE). I pazienti affetti da JEM richiedono un trattamento con farmaci antiepilettici (*antiepileptic drugs*, AED) per tutta la vita, anche in assenza di convulsioni, a causa dell'alto tasso di recidive dopo la sospensione dei farmaci. L'acido valproico è attualmente il farmaco di prima linea in monoterapia per il trattamento della JEM. Ad oggi non sono stati pubblicati risultati di studi clinici randomizzati e controllati in cui siano state valutate l'efficacia e la sicurezza di terapie aggiuntive delle convulsioni miocloniche con altri antiepilettici.

Levetiracetam è un AED di più recente introduzione (\*), attualmente utilizzato come terapia aggiuntiva delle convulsioni ad esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria in adulti o bambini di età  $\geq 4$  affetti da epilessia (\*\*).

Lo studio di Noachtar et al. ha avuto lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di levetiracetam 3000 mg/die come terapia aggiuntiva della IGE in pazienti con convulsioni miocloniche non pienamente controllate dalla terapia con un solo AED. È uno studio randomizzato, in doppio cieco, contro placebo a gruppi paralleli, iniziato nel settembre 2001 e terminato nel dicembre 2004, svolto in 37 centri di 14 Paesi, inclusa l'Italia.

Lo studio ha previsto un *baseline period* prospettico di 8 settimane, nel quale i pazienti hanno assunto, in singolo cieco, placebo. Successivamente, sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere levetiracetam o placebo.

Il trattamento con levetiracetam è stato iniziato con una dose di 1000 mg/die, aumentata, ad intervalli di 2 settimane, a 2000 mg/die e poi a 3000 mg/die, durante un periodo di *up-titration* di 4 settimane seguito da un *evaluation period* di 12 settimane. È stata prevista un'unica opzione di riduzione del dosaggio a 2000 mg/die durante la prima settimana dell'*evaluation period*. I pazienti hanno assunto un solo AED concomitante a dose fissa. Levetiracetam è stato poi *down-titrated* riducendo il dosaggio di 1000 mg/die ogni 2 settimane fino ad esaurimento del dosaggio.

Il parametro primario di efficacia è stato il tasso di risposta alla terapia con una riduzione  $\geq 50\%$  dei giorni con convulsioni miocloniche/settimana durante il periodo di trattamento (periodi di *up-titration* e *evaluation*) rispetto al basale. Parametri di efficacia secondari sono stati la percentuale di pazienti che rispondevano alla terapia, in termini di giorni con convulsioni di tutti i tipi/settimana; la riduzione media percentuale, rispetto al basale, nel numero di giorni con convulsioni miocloniche/settimana e con convulsioni di tutti i tipi/settimana (nel periodo di trattamento); la percentuale di pazienti che non hanno avuto convulsioni miocloniche oppure di tutti i tipi durante il periodo di trattamento.

Al termine dell'*evaluation period*, sia i ricercatori sia i pazienti hanno compilato una scala di valutazione globale (*Global Evaluation Scale*, GES). I pazienti di età  $>16$  anni hanno compilato anche il *Quality of Life in Epilepsy Questionnaire* (QoLIE-31-P), ponderato sul paziente, sia al termine del *baseline period* che dell'*evaluation period*. Gli eventi avversi sono stati registrati dai pazienti sia spontaneamente sia a richiesta degli sperimentatori durante ciascuna visita.

Le valutazioni di efficacia sono state condotte su 120 pazienti (levetiracetam, n=60; placebo, n=60) con caratteristiche demografiche ben bilanciate (età  $\approx 25$  anni; 36% maschi; 75% caucasici), con diagnosi di IGE e con esperienza di convulsioni miocloniche: la maggior parte dei soggetti ha avuto diagnosi di JEM (levetiracetam 88.5%; placebo 98.3%) da parte degli sperimentatori.

Gli AED concomitanti maggiormente assunti sono stati acido valproico (57.9%) e lamotrigina (26.4%).

Durante le 16 settimane di trattamento, il 58.3% dei pazienti nel gruppo levetiracetam (23.3% in quello placebo) ha mostrato una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale nel numero giorni con convulsioni miocloniche/settimana ( $p < 0.001$ ). Nello stesso periodo, il 56.7% dei pazienti con levetiracetam (21.7% di quelli con placebo) ha mostrato una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale nel numero di giorni con convulsioni di tutti i tipi/settimana ( $p < 0.001$ ).

Nello stesso periodo, il 16.7% nel gruppo levetiracetam (2% nel gruppo placebo) non ha avuto convulsioni miocloniche ( $p = 0.03$ ) e il 13.3% non ha avuto alcun tipo di convulsioni (0% nel gruppo placebo;  $p = 0.006$ ).

Il 72.9% dei pazienti nel gruppo levetiracetam (55.2% nel gruppo placebo) ha mostrato un miglioramento della malattia valutata dagli sperimentatori con la GES. Al contrario, l'1.7% dei pazienti nel gruppo levetiracetam e l'8.6% in quello placebo hanno mostrato un leggero

(levetiracetam), leggero o moderato (placebo) peggioramento della malattia. Risultati coerenti sono stati riportati dai pazienti con lo stesso tipo di valutazione.

Il trattamento con levetiracetam ha determinato un miglioramento nella qualità di vita indicato dall'incremento sia nel punteggio HRQoL complessivo che in quello delle sottoscale e degli *item* sullo stato di salute. In particolare i miglioramenti maggiori sono stati riportati sulle scale relative allo stato di salute e in quelle riferite alla preoccupazione associata alle convulsioni.

Durante il periodo di trattamento, una percentuale di pazienti simile nei due gruppi (levetiracetam 75% vs placebo 60%) ha avuto almeno un evento avverso che ha richiesto una terapia d'emergenza. Tra questi, il mal di testa è stato il più comune seguito dalla sonnolenza, dal dolore al collo e dalla faringite. Tra gli eventi avversi la sonnolenza e il dolore al collo sono risultati più frequenti nel gruppo levetiracetam rispetto a quello placebo.

I risultati di questi studio mostrano che levetiracetam è un trattamento aggiuntivo ben tollerato ed efficace nel controllare le convulsioni miocloniche e tutti i tipi di convulsioni in pazienti con diagnosi di IGE.

(\*) Levetiracetam è stato approvato dall'EMA il 29 settembre 2000.

(\*\*) Levetiracetam in Italia è commercializzato come Keppra<sup>®</sup>, ed è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

È indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione in adulti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia;
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile;
- nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica.

#### Riferimento bibliografico

Noachtar et al., Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70: 607-16.

### Caffeina, alcol, fumo e incidenza di cancro epiteliale ovarico

A cura della Dott.ssa Daniela Piccioni

Fumo, caffeina e alcol sono fattori la cui associazione con il rischio di cancro ovarico non è stata ancora ben definita. Nel tentativo di accertare eventuali correlazioni, il *Nurses' Health Study* (NHS, USA) ha esaminato, in modo prospettico, l'associazione tra consumo di caffeina, alcol, fumo di sigaretta ed il rischio di cancro ovarico complessivo e per ciascun sottotipo istologico. È stato inoltre valutato se la menopausa, l'uso di ormoni o altre caratteristiche delle partecipante influenzassero queste correlazioni.

Nel 1976 è stata creata la coorte dell'NHS con 121.701 infermiere americane, di età compresa tra i 30 e i 55 anni (97% di etnia caucasica), che hanno compilato e consegnato un questionario. Il questionario è stato proposto ogni due anni allo scopo di aggiornare le variabili in studio e registrare nuove diagnosi di malattia.

L'abitudine al fumo è stata investigata all'inizio e nei questionari successivi, il follow-up è stato del 95,3% persone/anno fino al 31 maggio 2004. In ciascun questionario alle donne veniva chiesto se continuavano o avevano smesso di fumare, il numero di sigarette fumate e a quale età avessero cominciato a fumare.



L'esposizione al fumo è stata quindi valutata per un totale di 110454 donne, escludendo quelle con precedente diagnosi di cancro a parte il cancro della cute non melanoma, con una storia di ovariectomia bilaterale o di irradiazione pelvica.

A partire dal 1980 è stato introdotto un altro questionario, il *Food Frequency Questionnaire* (FFQ), di 61 domande, successivamente ampliato a 131 nel 1984, 1986, 1990, 1994, e 1998. L'FFQ del 1980 è stato utilizzato come basale per l'analisi dietetica perché includeva per la prima volta l'assunzione di caffeina (calcolata usando la *US Department of Agriculture Food composition source* e in base alla frequenza media di consumo di cibi e bevande contenenti caffeina) e di alcol (birra, vino e liquori); le partecipanti che non avevano risposto al questionario sono state escluse. Il follow-up per l'analisi dietetica è stato del 97,3% persone/anno fino al 31 maggio 2004, per un totale di 80253 donne.

L'incidenza di casi di cancro epiteliale ovarico è stata misurata mediante questionario biennale fino al 2004; per i nuovi casi di tumore o per quelli identificati da un certificato di morte, sono state acquisite informazioni di tipo medico ed anatomopatologico. Un ginecologo indipendente ha valutato questo materiale, confermando la diagnosi ed identificando lo stadio e il tipo istologico del tumore.

I dati sono stati analizzati alla luce di fattori di confondimento quali l'indice di massa corporea (BMI), la storia riproduttiva e l'uso di ormoni in postmenopausa (PMH).

L'incidenza di cancro ovarico è stata di 737 casi (655 invasivo e 82 *borderline*) nel periodo 1 giugno 1976-1 giugno 2004. Tra le donne che hanno risposto al FFQ sono stati riscontrati 507 casi di cancro epiteliale ovarico (433 invasivo e 64 *borderline*).

Non è stata riscontrata associazione tra il fumo attuale o pregresso e il rischio di cancro ovarico. Tuttavia, il fumo è stato significativamente associato al rischio di tumori mucinosi con un RR di 2.22 (95% CI, 1.16-4.24) per le fumatrici attuali e di 2.02 (95% CI, 1.15-3.55) per quelle pregresse. Inoltre, il rischio di tumori mucinosi è risultato significativamente associato alla durata (RR per 20 anni=1.44; p=0.02) e all'esposizione, in termini di pacchetti/anno, cioè il numero di pacchetti fumati al giorno per il numero di anni (RR per 20 pacchetti/anno=1.30; p=0.02).

È stato osservato un modesto, ma significativo, *trend* inverso di rischio di cancro ovarico con l'assunzione di caffeina (confrontando il quintile superiore e inferiore, RR=0.80; 95% CI, 0.60-1.07; p=0.03), maggiore per le donne che non avevano mai usato contraccettivi orali (RR=0.65; 95%CI, 0.46-0.92; p di eterogeneità =0.02) o PMH (RR=0.57; 95% CI, 0.36-0.91; p di eterogeneità=0.13). L'alcol non è stato associato con il rischio di cancro ovarico.

In questo ampio studio prospettico sull'incidenza di cancro ovarico, quindi, non è stata osservata una correlazione con il fumo, ma lo "*smoking status*", la durata e il numero di sigarette fumate all'anno erano parametri significativamente associati al rischio di tumori mucinosi.

È stata osservata un'associazione inversa tra il rischio di cancro ovarico e l'assunzione di caffeina (caffè e the). Inoltre, per la caffeina e il caffè tale associazione è risultata più marcata nelle donne che non hanno mai fatto uso di contraccettivi orali o di PMH.

I risultati suggeriscono che ridurre l'assunzione di alcol e smettere di fumare non incidono sul rischio di cancro ovarico.

La possibilità che l'uso di caffeina possa ridurre questo rischio, soprattutto nelle donne che non hanno mai fatto uso di ormoni esogeni, è interessante e meriterebbe di essere ulteriormente studiata, anche prendendo in considerazione la possibilità di valutarne i meccanismi biologici.

#### Riferimento bibliografico

Shelley S. et al., Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008; 5: 1169-77.

**Neoplasie maligne ematologiche in seguito al trattamento farmacologico dell'artrite reumatoide**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'artrite reumatoide (AR) è una poliartrite infiammatoria, cronica e spesso invalidante, la cui eziologia non è ben stabilita. Il danno e l'infiammazione a livello delle articolazioni possono essere alleviati grazie all'impiego di DMARD (farmaci antireumatici che modificano l'evoluzione della malattia) il cui bersaglio è il sistema immunitario.

Negli ultimi 30 anni, i dati disponibili hanno evidenziato un aumento del rischio di neoplasie maligne ematologiche (soprattutto linfomi) nei pazienti affetti da AR. È difficile tuttavia valutare il ruolo dei DMARD tradizionali e dei nuovi farmaci che spesso sono utilizzati in combinazione.

Dal 1 gennaio 1980 al 31 dicembre 2003, in Canada (Quebec) è stato effettuato uno studio di coorte in pazienti con AR.

L'inserimento dei pazienti nella coorte dipendeva dalla prima prescrizione di DMARD (metotrexato, idrossiclorochina, cloroquina, sulfasalazina, azatioprina, leflunomide, ciclofosfamide, ciclosporina, sali di oro, minociclina, penicillamina e anti-TNF-alfa) e dall'assenza di diagnosi di neoplasie maligne ematologiche.

È stato effettuato anche un aggiustamento per fattori correlati alla severità dell'AR, compresi l'uso di glucocorticoidi, il numero di visite mediche e le caratteristiche extra-articolari della patologia.

I pazienti sono stati osservati dal loro inserimento nella coorte fino alla prima comparsa dell'evento oggetto di studio (una neoplasia maligna ematologica di nuova insorgenza), al decesso e alla conclusione dello studio (31 dicembre 2003).

Per lo studio caso-controllo *nested* nell'ambito della coorte, sono stati selezionati i nuovi casi di neoplasia maligna ematologica in pazienti con AR; ad ogni caso corrispondevano 10 controlli, confrontabili per età, sesso, mese e anno di inserimento nella coorte, ovviamente senza neoplasia maligna ematologica.

È stata identificata una coorte di 23.733 pazienti con AR esposti a DMARD e senza storia di cancro. Al momento dell'inserimento nella coorte, l'età media era 61,7 anni. Nel 70,1% dei casi si trattava di donne. I farmaci a cui era esposta la maggior parte dei pazienti erano metotrexato, antimalarici e sulfasalazina.

I pazienti sono stati seguiti per 6,7 anni in media, per un totale di 158.067 anni-persona.

Durante il periodo di osservazione, le neoplasie maligne ematologiche si sono sviluppate in 619 pazienti (346 casi di linfoma, 178 di leucemia e 95 di mieloma multiplo), con un'incidenza di 391,6 casi/100.000 anni-persona.

All'analisi univariata del rischio di neoplasie maligne ematologiche, è stata osservata un'associazione statisticamente significativa con azatioprina (RR 1,44; CI 95% 1,01-2,03) e ciclofosfamide (RR 2,21; 1,52-3,20).

La stima aggiustata suggeriva che il rischio di neoplasie ematologiche era più elevato dopo esposizione a ciclofosfamide (RR 1,84; 1,24-2,73).

Valutando soltanto i linfomi, l'RR aggiustato era 1,23 (0,97-1,57) per il metotrexato, 1,09 (0,67-1,77) per l'azatioprina, 2,12 (1,33-3,54) per la ciclofosfamide e 3,14 (0,58-17,1) per gli anti-TNF-alfa.

Rispetto ai pazienti non esposti, gli anti-TNF-alfa mostravano un aumento di 5 volte del rischio di linfoma, tenendo conto, tra l'altro, che tali farmaci sono stati inseriti nel prontuario provinciale del Quebec soltanto nel 2002. Tuttavia l'ampio intervallo di confidenza impedisce di trarre conclusioni definitive.

In questa ampia coorte di pazienti con artrite reumatoide, il rischio relativo di neoplasie maligne ematologiche era superiore dopo trattamento con ciclofosfamide.  
La valutazione dei rischi associati alle terapie più recenti dovrebbe prendere attentamente in considerazione le possibili esposizioni farmacologiche precedenti o concomitanti.

**Riferimento bibliografico**

Bernatsky S et al. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2008; 168: 378-81.

---

---

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

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Anita Conforti (Università di Verona) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Daniela Piccioni (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Gianluca Trifirò (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

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

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

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

---

## RICEZIONE NEWSLETTER

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

---

## Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!

La SIF è un'associazione senza scopo di lucro, sostienila con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.

---

SIF - Farmaci in evidenza n°10 del 15 marzo 2008