

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

## Vasopressina e adrenalina vs sola adrenalina nella rianimazione cardiopolmonare

### **This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/63179> since

*Terms of use:*

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



**Newsletter numero 18 del 15.07.2008**

---

**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**

- **Rivaroxaban vs enoxaparina per la tromboprofilassi dopo artroplastica dell'anca (RECORD1) e del ginocchio (RECORD3)**
- **Terapia prolungata con rivaroxaban vs enoxaparina a breve termine per la prevenzione del tromboembolismo venoso dopo artroplastica totale dell'anca: lo studio RECORD2, un trial randomizzato in doppio cieco**
- **Errori terapeutici da parte degli operatori sanitari. Analisi dei dati del periodo 2000-2007 del Centro antiveneni finlandese**
- **Uso di sostanze dopanti, in particolare steroidi anabolizzanti, nello sport e nella società**
- **Confronto tra ACE-inibitori e sartani sul rischio di infarto miocardico, stroke e morte: una metanalisi**
- **Vasopressina e adrenalina vs sola adrenalina nella rianimazione cardiopolmonare**
- **Prednisolone per via orale o naprossene per il trattamento dell'artrite gottosa: un trial randomizzato di equivalenza in doppio cieco**
- **Metanalisi: effetti dell'associazione di salmeterolo a corticosteroidi inalatori su eventi gravi correlati all'asma**
- **Effetto della carbocisteina sull'esacerbazione acuta nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (studio PEACE): uno studio randomizzato controllato vs placebo**
- **FANS: selettività per la ciclossigenasi e rischio di ictus**
- **Carbamazepina: sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica e HLA-B\*1502**
- **Atomoxetina e metilfenidato a rilascio osmotico per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperttività: confronto in fase acuta e diversa responsività**

**Rivaroxaban vs enoxaparina per la tromboprofilassi dopo artroplastica dell'anca (RECORD1) e del ginocchio (RECORD3) (\*)**

A cura delle Dott.sse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa

**(\*) RECORD, Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism**

Le attuali strategie tromboprofilattiche si basano sull'uso di eparine a basso peso molecolare che però richiedono una somministrazione parenterale, o di antagonisti della vitamina K quali il warfarin, che è caratterizzato da una non prevedibile risposta farmacologica e da numerose interazioni, sia con il cibo che con altri farmaci, interazioni che rendono necessario un frequente monitoraggio. Il rivaroxaban (\*\*), un inibitore diretto e selettivo del fattore Xa, attivo per via orale, potrebbe rappresentare una valida alternativa terapeutica.

Sono stati condotti due studi di fase III, il RECORD1 ed il RECORD3, per dimostrare la non inferiorità, in termini di efficacia e di sicurezza, di rivaroxaban (10 mg/die per os) vs l'enoxaparina (40 mg/die sc), inibitore indiretto e non selettivo del fattore Xa, per la prevenzione del tromboembolismo venoso dopo artroplastica dell'anca (RECORD1) o del ginocchio (RECORD3).

I due studi, multicentrici (27 Paesi per il RECORD1 e 19 per il RECORD3, tra cui anche l'Italia in entrambi i casi), randomizzati, in doppio cieco, hanno incluso rispettivamente 4541 e 2531 pazienti, arruolati tra il Febbraio 2006 e il Marzo 2007 nel RECORD1 e tra il Febbraio 2006 e il Novembre 2006 nel RECORD3. Sono stati esclusi pazienti: con sanguinamento in atto o ad alto rischio di sanguinamento per i quali è controindicato l'uso di eparine a basso peso molecolare (enoxaparina) o con una qualsiasi controindicazione che implichi l'aggiustamento del dosaggio; in condizione di non poter eseguire la venografia bilaterale; epatopatia clinicamente significativa; uso concomitante di inibitori delle proteasi dell'HIV; necessità di terapia anticoagulante continuativa; gravidanza e allattamento. Nel RECORD1 sono stati esclusi i pazienti da sottoporre ad artroplastica bilaterale dell'anca.

Il rivaroxaban (n=2266 per RECORD1; n=1254 per RECORD3) è stato somministrato 6-8 h dopo la chiusura della ferita, e quindi ogni 24 h; l'enoxaparina (n=2275 per RECORD1; n=1277 per RECORD3) è stata somministrata 12 h prima dell'intervento, dopo 6-8 h dalla chiusura della ferita, e quindi ogni 24 h. I trattamenti sono stati effettuati per un massimo di 35 giorni nel RECORD1 e per un massimo di 10-14 giorni nel RECORD3. In entrambi i *trial* i pazienti sono stati seguiti per 1 mese dopo l'ultima dose somministrata. La venografia bilaterale è stata effettuata al giorno 36 nel RECORD1 e tra il giorno 11 ed il giorno 15 nel RECORD3.

La durata media del trattamento è stata di 33,4 e 33,7 giorni rispettivamente nei gruppi rivaroxaban e enoxaparina dello studio RECORD1 e di 11,9 giorni per rivaroxaban e 12,5 per enoxaparina nello studio RECORD3.

L'outcome primario di efficacia, di tipo composito, ha compreso ogni trombosi venosa profonda, embolia polmonare non fatale, o morte per ogni causa entro 36 giorni (RECORD1) o entro 13-17 giorni (RECORD3) dall'intervento. I principali outcome secondari sono stati: incidenza di tromboembolismo venoso maggiore (trombosi venosa profonda prossimale, embolia polmonare non fatale, morte da tromboembolismo venoso); incidenza di trombosi venosa profonda prossimale e distale; incidenza di tromboembolismo venoso sintomatico, manifestatosi durante il periodo di trattamento o di follow-up; morte durante il follow-up. I principali outcome di sicurezza sono stati: incidenza di sanguinamenti maggiori (sanguinamenti fatali, in sedi critiche: intraperitoneale, intracranica, intraoculare, intraspinale, o che hanno richiesto un nuovo intervento o sanguinamento clinicamente manifesto, al di fuori del sito chirurgico, con una riduzione dei livelli di emoglobina di almeno 2 g/dl o che ha richiesto l'infusione di almeno 2 unità di sangue) o di qualsiasi sanguinamento che si sia manifestato tra la prima e 2 giorni dopo l'ultima dose somministrata;

sanguinamenti non maggiori, incluse complicazioni emorragiche della ferita (ematoma della ferita, o sanguinamento al sito di operazione); altri eventi avversi; morte.

L'outcome primario di efficacia, valutato in 3153 pazienti del RECORD1, è stato raggiunto in 18/1595 pazienti del gruppo rivaroxaban e in 58/1558 del gruppo enoxaparina (1,1% vs 3,7%; riduzione assoluta del rischio, 2,6%; 95% CI, 1,5-3,7;  $p < 0,001$ ). Lo stesso outcome è stato raggiunto in 79/824 soggetti per rivaroxaban e in 166/878 per enoxaparina (9,6% vs 18,9%; riduzione assoluta del rischio, 9,2%; 95% CI, 5,9-12,4;  $p < 0,001$ ) nello studio RECORD3.

In RECORD1, 4/1686 dei soggetti trattati con rivaroxaban e 33/1678 con enoxaparina (0,2% vs 2%; riduzione assoluta del rischio, 1,7%; 95% CI, 1,0-2,5;  $p < 0,001$ ) hanno presentato tromboembolismo venoso maggiore; mentre lo stesso evento in RECORD3 si è manifestato in 9/908 del gruppo rivaroxaban e in 24/925 di quello enoxaparina (1,0% vs 2,6%; riduzione assoluta del rischio, 1,6%; 95% CI, 0,4-2,8;  $p=0,01$ ).

L'analisi di sicurezza è stata condotta su 4433 (RECORD1) e 2459 (RECORD3) pazienti. Nel primo studio, lo 0,3% (6/2209) dei trattati con rivaroxaban vs lo 0,1% (2/2224) con enoxaparina ha manifestato sanguinamento maggiore ( $p=0,18$ ). In RECORD 3, l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata dello 0,6% (7/1220) e dello 0,5% (6/1239) rispettivamente per rivaroxaban ed enoxaparina ( $p=0,77$ ).

L'incidenza di eventi avversi correlati al farmaco è stata simile per i due trattamenti in entrambi gli studi. RECORD3 riporta come eventi avversi più comuni nausea, vomito e costipazione, che hanno avuto un'incidenza del 12,0% nel gruppo rivaroxaban e del 13,0% in quello enoxaparina.

In conclusione, il rivaroxaban 10 mg/die per os è risultato superiore alla enoxaparina 40 mg/die sc nella tromboprofilassi di pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'anca o del ginocchio. I due farmaci hanno mostrato un profilo di sicurezza simile.

(\*\*) *Rivaroxaban è in attesa dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'FDA e dell'EMA.*

**Conflitto di interesse:** entrambi gli studi sono stati finanziati dalla Bayer HealthCare, produttrice di rivaroxaban, e dalla Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, che hanno raccolto e analizzato i dati.

#### Riferimento bibliografico

Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty N Engl J Med 2008; 358: 2765-75.

Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty N Engl J Med 2008; 358: 2776-86.

L'editoriale di accompagnamento, a cura di J Lohrmann e CB Richard, sottolinea che l'esito favorevole dell'uso di rivaroxaban pone importanti questioni di ordine generale che riguardano il farmaco da studiare e l'intero processo di sviluppo dello stesso. Un anticoagulante dovrebbe rispondere ai seguenti requisiti: un'alta selettività per il target e per la patologia trombotica; una rapida insorgenza dell'effetto; la possibilità di un regime terapeutico individualizzato; una rapida reversione dell'azione in caso di sanguinamento o della necessità di un intervento che richieda un'emostasi completa. Un farmaco con tali caratteristiche ed attivo *per os* offre la migliore flessibilità per la somministrazione sia acuta che cronica. Lo studio clinico deve avvalersi di strutture adeguate per lo sviluppo di nuovi farmaci e di ricercatori clinici esperti. Nel caso di *trial* clinici sponsorizzati dall'industria farmaceutica è necessaria una corretta preselezione della dose del farmaco da usare in fase III ed un adeguato impegno nella sorveglianza postmarketing. I ricercatori devono essere rigorosi e coerenti nel disegno dello studio clinico e nella definizione degli end point.

**Parole chiave:** tromboprolifassi, rivaroxaban/enoxaparina, artroplastica dell'anca/ginocchio.

#### Riferimento bibliografico

Lohrmann J & Richard CB, New anticoagulants – the path from discovery to clinical practice. *N Engl J Med* 2008; 358: 2827-29.

### **Terapia prolungata con rivaroxaban vs enoxaparina a breve termine per la prevenzione del tromboembolismo venoso dopo artroplastica totale dell'anca: lo studio RECORD2 (\*), un trial randomizzato in doppio cieco**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

#### **(\*) RECORD, Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism**

In caso di artroplastica elettiva dell'anca, le linee guida attuali raccomandano una profilassi farmacologica di almeno 10 giorni e fino a 35 giorni dopo l'intervento. Comunque, nonostante le evidenze disponibili indichino che una tromboprolifassi prolungata riduce la frequenza di tromboembolismo, il suo impiego al di fuori dell'ospedale è poco frequente: meno del 50% dei pazienti, infatti, fa profilassi per 28 giorni (*Warwick D et al. J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 799–807).

Per confrontare l'uso di rivaroxaban (un inibitore del fattore Xa) per una tromboprolifassi prolungata con quello di enoxaparina per una tromboprolifassi a breve termine è stato condotto lo studio RECORD2, un trial clinico randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 2509 pazienti da sottoporre ad intervento di artroplastica elettiva totale dell'anca. I pazienti, afferenti a 123 centri di 21 paesi, sono stati reclutati tra il febbraio 2006 e l'aprile 2007.

Sono stati inclusi soggetti (>18 anni) in lista per un intervento in elezione di artroplastica totale dell'anca. Diversi sono stati i criteri di esclusione: artroplastica bilaterale dell'anca, sanguinamento in atto o alto rischio di sanguinamento, qualsiasi controindicazione all'uso di enoxaparina, necessità di un aggiustamento della dose di enoxaparina (ad esempio in soggetti con insufficienza renale grave), epatopatie significative, gravidanza o allattamento, uso concomitante di inibitori delle proteasi o di terapia fibrinolitica, previsione di compressione pneumatica intermittente nel periodo dello studio, condizioni che impedivano la venografia bilaterale, terapia anticoagulante non sospendibile.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban 10 mg /die per os (n=1252) o enoxaparina sodica 40 mg/die per via sottocutanea (n=1257).

Il trattamento con rivaroxaban è iniziato 6-8 h dopo la sutura chirurgica e continuato per 31-39 giorni; i pazienti hanno anche ricevuto un'iniezione di placebo per 10–14 giorni, a partire dalle 12 h antecedenti l'intervento. L'enoxaparina è stata somministrata 12 h prima dell'intervento, 6–8 h dopo la chiusura della ferita e continuata per 10-14 giorni; i pazienti hanno anche ricevuto delle compresse di placebo per 31-39 giorni a partire dalle 6–8 h dalla fine dell'intervento.

I pazienti sono stati sottoposti a venografia bilaterale obbligatoria il giorno dopo l'ultima dose del farmaco in esame (es. giorno 32-40). Dopo la venografia, non sono stati assunti altri farmaci e la scelta di proseguire la tromboprolifassi era a discrezione dei ricercatori. I pazienti sono stati seguiti per 30-35 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose.

L'outcome primario di efficacia era di tipo composito: tromboembolismo venoso, embolia polmonare non fatale e mortalità per tutte le cause fino al giorno 32-40. L'outcome secondario era rappresentato da tromboembolismo venoso maggiore (composito di trombosi venosa profonda prossimale, embolia polmonare non fatale e decesso per cause correlate al tromboembolismo venoso). Altri outcome di efficacia erano rappresentati da: incidenza di trombosi venosa profonda

(di qualsiasi tipo, prossimale, distale), incidenza di tromboembolismo venoso sintomatico durante il trattamento ed il follow-up e decesso durante il follow-up.

La trombosi venosa profonda (sintomatica o meno) è stata rilevata mediante venografia, il tromboembolismo polmonare mediante angiografia polmonare, scintigrafia polmonare con radiografia toracica o mediante TC spirale.

Il principale outcome di sicurezza era rappresentato dall'incidenza di eventi emorragici maggiori insorti dopo la prima assunzione di farmaco e fino a 2 giorni dopo l'ultima dose.

Altri outcome di sicurezza erano: qualsiasi sanguinamento in corso di terapia, qualsiasi evento emorragico non maggiore in corso di trattamento, complicazioni emorragiche della ferita (ematoma, sanguinamento dal sito chirurgico) e qualsiasi emorragia post-operatoria, eventi avversi e decesso.

L'outcome primario di efficacia, nella popolazione "*modified intention to treat*", ha interessato un minor numero di pazienti trattati con rivaroxaban rispetto a quelli trattati con enoxaparina. Gli eventi tromboembolici maggiori si sono verificati in misura minore nei trattati con rivaroxaban rispetto a quelli trattati con enoxaparina. Anche nell'analisi di sicurezza l'incidenza di tromboembolismo venoso sintomatico durante la somministrazione del farmaco (giorno 1-42) è risultata inferiore nel gruppo trattato con rivaroxaban.

Nel periodo di follow-up si è verificato un caso di tromboembolismo venoso sintomatico nel gruppo con rivaroxaban (embolia polmonare non fatale) e 2 nel gruppo con enoxaparina (embolia polmonare fatale e non fatale). Sono stati registrati 8 decessi durante lo studio, tutti di origine cardiovascolare.

Le complicanze emorragiche della ferita chirurgica hanno interessato in egual misura entrambi i gruppi in esame. In un'analisi post-hoc, l'associazione di emorragia maggiore ed eventi emorragici non maggiori ma clinicamente rilevanti si è verificata in 41 (3,4%) pazienti trattati con rivaroxaban ed in 34 (2,8%) trattati con enoxaparina. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra i 2 bracci.

Eventi cardiovascolari in corso di trattamento si sono verificati in 3 pazienti con rivaroxaban (1 stroke ischemico e 2 infarti del miocardio) e 4 con enoxaparina (1 stroke ischemico e 3 infarti del miocardio). Cinque pazienti (0,4%) hanno avuto un evento cardiovascolare dopo più di un giorno dalla somministrazione dell'ultima dose di rivaroxaban, quattro dei quali con un evento coronarico acuto (0,3%; 2 decessi per cause cardiovascolari ed un infarto miocardico, che ha interessato un paziente che aveva ricevuto una sola iniezione di placebo). Non sono stati registrati eventi cardiovascolari post-profilassi nei pazienti trattati con enoxaparina. La riduzione pesata del rischio assoluto per l'end point primario di efficacia con rivaroxaban rispetto ad enoxaparina più placebo è stata del 7,1% (IC 95% 4,9-9,2).

L'analisi relativa al tromboembolismo venoso ha riportato una riduzione assoluta pesata del rischio con rivaroxaban di 6,4% (IC 95% 4,3-8,5), similmente a quanto osservato per la trombosi venosa profonda rilevata alla venografia.

**Il RECORD2 indica che la profilassi prolungata con rivaroxaban risulta più efficace della profilassi a breve termine con enoxaparina per la prevenzione di tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca.**

Un limite di questo trial consiste in un tasso di invalidità per i risultati della venografia più alto di quanto atteso (25% atteso verso 28% per rivaroxaban e 27% per enoxaparina). Non sembra comunque che i dati persi abbiano influenzato la potenza del trial o distorto i risultati.

Per quanto riguarda l'eccesso di eventi avversi cardiovascolari riscontrati alla sospensione del rivaroxaban, gli autori attribuiscono questa differenza al caso, né hanno riscontrato un trend simile nella valutazione complessiva dei 3 trial RECORD. Essi ritengono che il numero di eventi sia troppo basso per poter trarre, in questo momento, una conclusione significativa.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato da Bayer HealthCare AG, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC.

**Parole chiave:** rivaroxaban, enoxaparina, tromboprolissati.

#### Riferimento bibliografico

Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31-9.

### Errori terapeutici da parte degli operatori sanitari. Analisi dei dati del periodo 2000-2007 del Centro antiveleni finlandese

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Gli errori terapeutici sono associati a notevole morbilità e mortalità dei pazienti. I più comuni sono quelli rilevati nella somministrazione di un farmaco, come evidenziato da diversi studi osservazionali britannici (*UK Department of Health 2004. Building a safer NHS for patients: Improving medication safety. Stationery Office, London*) condotti in ambito ospedaliero nei quali è stato dimostrato che gli errori di somministrazione incidono per circa il 5%

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è stato quello di analizzare l'entità, il tipo e il trend temporale degli errori terapeutici compiuti dagli operatori sanitari che hanno portato a contattare il Centro di Informazione sui Veleni finlandese (Poison Information Centre, PIC).

Il PIC finlandese garantisce un servizio telefonico 24h per 365 giorni/anno per l'intero Paese. Riceve circa 40.000 richieste telefoniche ogni anno (circa 800 telefonate/100.000 abitanti) sia da parte dei singoli cittadini che degli operatori sanitari. Più del 75% delle chiamate riguardano casi di intossicazione acuta nell'uomo.

Nello studio sono stati inclusi i dati relativi a tutte le chiamate su intossicazioni sospette e confermate ricevute nel periodo 1 giugno 2000-31 Maggio 2007, recuperati a posteriori dalla banca dati elettronica del PIC. Sono state inserite tutte le richieste relative ad errori terapeutici reali o sospetti compiuti da un operatore sanitario, indipendentemente dal fatto che la telefonata provenisse dall'operatore stesso o da singoli cittadini.

L'immissione dei dati era strutturata in diversi campi separati, contenenti un elenco standardizzato di parole chiave. I dati inseriti comprendevano data e ora della chiamata, informazioni relative all'utente, al paziente e il maggior numero di dati possibili relativi alle circostanze che avevano portato all'esposizione, la sostanza/e in questione e la dose. Venivano registrati inoltre la presenza di sintomi, la necessità di un consulto medico e il trattamento raccomandato.

I dati inseriti sono stati esaminati da un ispettore che ha verificato, entro pochi giorni dalla ricezione della chiamata, la precisione tecnica delle informazioni in entrata e la coerenza con i dati registrati.

La ricerca iniziale sul database è stata eseguita utilizzando le parole chiave "errore terapeutico", "operatori sanitari", "avvelenamento" e "umano". La parola chiave "errore terapeutico" è stata introdotta nel 2000, quando la banca dati è entrata in servizio ed era definita come un errore effettuato da un operatore sanitario durante la prescrizione, dispensazione o somministrazione di un farmaco. La definizione è rimasta invariata durante il periodo dello studio.

I medicinali sono stati classificati in base al sistema ATC. Sono state escluse dallo studio le chiamate che non hanno comportato un'esposizione e che sono state classificate come richieste di carattere generale.

Durante i 7 anni del periodo dello studio, sono state registrate 277.300 richieste in totale, di cui 189.956 riguardavano l'avvelenamento acuto. Tra queste chiamate, 1270 (0,7%) si riferivano a

1275 errori terapeutici compiuti da un operatore sanitario (in cinque casi una chiamata comprendeva due errori).

La frequenza delle chiamate ha mostrato una chiara variazione stagionale, con picchi nei mesi estivi e a Dicembre. Il numero di chiamate relative agli errori terapeutici, corretti per il totale delle richieste in materia di avvelenamento acuto nell'uomo, è aumentato costantemente nel corso del periodo in studio.

Il 68,2% (n=866) delle richieste sono state effettuate da personale infermieristico, il 22,0% (n=279) da medici e l'1,5% (n=19) da farmacisti e paramedici. In due casi, la fonte di richiesta non era nota. Le richieste da parte dei cittadini rappresentavano l'8,2% (n=104).

Per il 48,4% (615) delle chiamate non è stato possibile identificare il luogo di provenienza dell'errore terapeutico. Delle rimanenti chiamate, 440 (34,6%) provenivano da case di cura per anziani, per malati mentali e/o per pazienti con demenza, 120 (9,4%) da un ospedale, 35 (2,8%) da un centro di assistenza sanitaria, 28 (2,2%) da una farmacia e 32 (2,5%) da un'altra struttura.

Il 50,4% degli utenti era di sesso femminile e il 36,5% di sesso maschile (non noto nel 12,3% delle chiamate). Undici chiamate erano relative a più di un paziente.

Gli anziani tra gli 80 e 89 anni di età (231; 18,2%) e i bambini al di sotto dei 10 anni di età (136; 10,7%) rappresentavano i due gruppi di età maggiormente coinvolti negli errori terapeutici. Il paziente più giovane aveva 1 anno di vita e il più anziano 99 anni.

I più comuni errori di prescrizione consistevano nella somministrazione di un farmaco errato (60,9%) o di una dose sbagliata (33,6%), mentre un'inappropriata via di somministrazione era meno frequente (5,5%).

La maggior parte degli errori terapeutici riguardava la somministrazione orale (82,8%). L'errore di prescrizione è stato ripetuto in 81 pazienti (6,4%).

I gruppi ATC più frequentemente coinvolti sono stati: farmaci per il sistema nervoso centrale (55,4%), cardiovascolare (14,4%) e farmaci per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo (6,3%).

I principi attivi maggiormente segnalati sono stati: valproato di sodio (n=118), carbamazepina (n=105), clozapina (n=73), salicilati (n=65), risperidone (n=64), furosemide (n=64), lorazepam (n=61), levomepromazina (n=53), paracetamolo (n=53) e lamotrigina (n=50).

L'errore terapeutico, in genere, è stato rilevato in modo rapido e la chiamata al PIC è stata effettuata poco dopo l'evento (856 richieste, 67,4%, sono pervenute in meno di 1 h). Solo 22 (1,7%) delle chiamate sono state effettuate oltre le 24 ore dopo l'evento. La maggior parte dei pazienti (78,3%) erano asintomatici al momento della chiamata, probabilmente a causa del fatto che la richiesta è stata inoltrata subito dopo l'errore di somministrazione quindi, prima che si sviluppasse qualsiasi sintomo. Non erano disponibili informazioni sulla sintomatologia manifestata in seguito né sul trattamento effettuato.

Nel 75% dei casi non è stato necessario il ricovero in ospedale raccomandato, invece, dal PIC nel 25% dei pazienti.

I dati sono stati ulteriormente analizzati secondo le tipologie di errori.

**Farmaco errato:** questa tipologia di errore si è verificata più frequentemente nelle case di cura per anziani, malati mentali e/o con demenza. Di conseguenza, si trattava di anziani tra i 60 e 99 anni di età (364/776; 46,9%).

Gli ATC maggiormente coinvolti erano i farmaci per il sistema nervoso centrale (1227; 80,1%), cardiovascolare (318; 20,8%) e per l'apparato gastrointestinale o il metabolismo (134; 8,8%). I più comuni principi attivi includevano la carbamazepina, il sodio valproato e la clozapina. Il 32% (251/776) delle richieste era relativa ad un farmaco; nel 65% (505/776) dei casi sono stati somministrati erroneamente tra 2 e 12 farmaci; in 20 casi (2,6%) non era disponibile nessuna informazione sul numero di farmaci somministrati.



Dose non corretta: questa tipologia di errore ha determinato, in genere, il sovradosaggio.

Tale situazione si è verificata più comunemente nei bambini al di sotto di 10 anni di età (102/429; 23,8%), in ospedale (in 6 casi il sovradosaggio è stato di dieci volte), in farmacia o nei centri per la vaccinazione.

I gruppi ATC maggiormente coinvolti erano i farmaci per il sistema nervoso centrale (60,0%), anti-infettivi sistemici (16,3%) e cardiovascolari (16,2%). I più comuni farmaci inclusi erano la carbamazepina, il valproato di sodio e il paracetamolo. Il 79% delle chiamate era relativa ad un singolo farmaco mentre il 20,3% dai 2 ai 13 farmaci.

Via di somministrazione errata: questa tipologia di errore si è verificata soprattutto negli ospedali. Un totale di 70 chiamate includevano 71 errori terapeutici (in un caso due vaccini sono stati somministrati attraverso una via inappropriata allo stesso paziente). L'età maggiormente rappresentata includeva i soggetti anziani tra 80 e 89 anni di età (18,6%) e i bambini al di sotto dei 10 anni (12,9%). Gli ATC più frequentemente coinvolti sono stati gli antinfettivi sistemici (40,4%) e i farmaci per il sistema nervoso centrale (28,1%).

Nella maggior parte dei casi, il farmaco era stato inavvertitamente somministrato attraverso la via vascolare (39,4%), oculare (14,1%) o intramuscolare (9,9%). Altre vie di esposizione (es. orale, sottocutanea, paravenosa) ricoprivano il 35,2% dei casi. La via di somministrazione non era nota in un caso. Il più comune errore era stato la somministrazione intravascolare per farmaci da iniettare per via intramuscolare (16,9%) o orale (14,1%). Circa il 96% delle chiamate era relativa ad un singolo farmaco mentre il 4,3% riguardava due farmaci insieme.

La diminuzione delle risorse economiche in materia di servizi sanitari si traduce in un insufficiente numero di personale sia medico che infermieristico, in particolare nella medicina generale. Ciò determina un aumento del potenziale numero di errori terapeutici.

Diversi autori hanno analizzato i fattori di rischio che contribuiscono agli errori terapeutici (*Haw CM et al. Psychiatric Serv 2005; 56:1610–13. Allard J et al. Br J Haematol 2002; 116: 255–65. O'Shea E. J Clin Nurs 1999; 8: 496–504. Phillips DP, Bredder CC. Annu Rev Public Health 2002; 23: 135–150. Capriotti T. Medsurg Nurs 2004; 13: 62–65. Polifroni EC et al. J Nurses Staff Dev 2005; 21: 79–81*). Tali fattori includono la durata dei turni sia per i medici che per gli infermieri, la carenza di personale, i sistemi di distribuzione dei farmaci, le distrazioni e le interruzioni mentre vengono preparati e gestiti i farmaci, la mancanza di competenze da parte degli infermieri nel calcolo delle dosi, la mancanza di conoscenza del meccanismo di azione dei farmaci e dei dosaggi corretti da somministrare e la qualità delle prescrizioni redatte dai medici.

Gli errori di prescrizione sono più frequentemente dovuti ai nuovi medici che iniziano a lavorare negli ospedali (*Aronson JK et al. Br Med J 2006; 333: 459–60*).

Gli errori terapeutici sembrano verificarsi frequentemente nelle case di cura per anziani, soprattutto durante i periodi di vacanza.

Sulla base dei dati raccolti, gli errori terapeutici più gravi sono dovuti all'impiego di errate vie di somministrazione nel setting ospedaliero. Gli anziani sono in genere esposti a tipologie diverse di errori rispetto ai bambini.

**Parole chiave:** farmaci, errore terapeutico, studio retrospettivo.

#### **Riferimento bibliografico**

Kuitunen T et al. Medication errors made by health care professionals. Analysis of the Finnish Poison Information Centre data between 2000 and 2007. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 769–74.

**Uso di sostanze dopanti, in particolare steroidi anabolizzanti, nello sport e nella società**

A cura del Prof. Piergiorgio Coiutti e del Dott. Massimo Baraldo

L'assunzione di principi farmacologicamente attivi al fine di migliorare le prestazioni muscolari è una pratica utilizzata da secoli: è noto, ad esempio, che gli Inca masticavano le foglie di coca per sostenere i lavori più faticosi, guerrieri antichi facevano uso di funghi allucinogeni prima di andare in battaglia e, per arrivare ai nostri tempi, durante la Seconda Guerra Mondiale l'abuso di amfetamine era pratica invalsa presso le armate combattenti. È però da circa 40 anni a questa parte che si è assistito ad un notevole aumento nell'uso di queste sostanze in particolare a seguito dell'introduzione degli steroidi anabolizzanti (AAS).

Oggi, l'uso di sostanze dopanti non è più da considerare come ristretto al campo dello sport agonistico: è un'evidenza sempre più consolidata che anche soggetti che praticano attività sportive a livello amatoriale e/o a livello scolastico assumono tali prodotti.

Da un punto di vista epidemiologico si ritiene che negli Stati Uniti il numero di persone che ha assunto AAS si aggiri tra 1 e 3 milioni e in Svezia tra 50 e 100 mila, il che equivale all'incirca all'1% delle rispettive popolazioni.

Restringendo l'osservazione a specifici gruppi di popolazione, i dati in nostro possesso ci dicono, ad esempio, che tra gli studenti di scuole superiori di diversi paesi europei nonché negli USA circa l'1-5% ha assunto AAS (*Thiblin I. Fundam Clin Pharmacol 2005; 19: 27-44*); in Svezia, su 6000 soggetti di età compresa tra 16 e 17 anni, l'utilizzo di AAS da parte dei maschi è stato stimato intorno al 3% (*Nilsson S. Eur J Clin Pharmacol 1995; 48: 9-11 e Eur J Public Health 2001; 11: 195-97*); in Germania tra frequentatori di centri fitness l'uso di AAS è riportato intorno al 14% (*Striegel H. Drug Alcohol Depend 2006; 81: 11-19*); in generale la maggior parte delle indagini effettuate ha evidenziato inoltre come l'utilizzazione di AAS fosse molto più elevata tra i maschi rispetto alle femmine.

Per evitare l'utilizzo di sostanze o pratiche ritenute in grado di incrementare le prestazioni sportive, ogni anno la "World Anti-Doping Agency" (WADA) pubblica/aggiorna una lista di molecole il cui uso è proibito al di fuori di valide ragioni mediche: ne sono esempio i  $\beta$ -bloccanti che sono vietati per i tiratori, qualsiasi pratica che incrementi il trasporto di ossigeno ai muscoli (blood-doping), i glucocorticoidi, gli antagonisti degli estrogeni, gli AAS.

A fronte di una radicata evidenza empirica che vari agenti dopanti incrementano le prestazioni sportive, si contrappone una scarsità di studi scientifici metodologicamente corretti che ne dimostrino l'efficacia. Le maggiori informazioni in nostro possesso riguardano le amfetamine, il GH, gli AAS e l'eritropoietina.

Alcuni lavori ormai non più recenti sull'utilizzo di amfetamine a dosi terapeutiche (14 mg per 70 kg di peso) hanno dimostrato un significativo incremento della performance nel nuoto e nello sprint tra assuntori della sostanza e placebo (*Smith GM. JAMA 1959; 170 :542-57 e 1960; 172: 1623-29*).

Uno studio cross-over, randomizzato e in doppio cieco sull'utilizzo di pseudoefedrina (a dosi tre volte quelle terapeutiche) ha evidenziato una riduzione significativa del tempo di percorrenza dei 1500 metri del 2.1% (*Hodges K. Med Sci Sports Exerc 2006; 38: 329-33*).

Sull'ormone della crescita non ci sono evidenze conclusive per poter affermare con sicurezza un aumento delle performance atletiche.

Per quanto riguarda l'effetto ergogenico degli steroidi anabolizzanti, l'opinione corrente è che essi effettivamente determinino un incremento della forza, soprattutto se in associazione all'esercizio fisico (*Giorgi A. J Sci Med Sport 1999; 2: 341-55*) risultato che però non si traduce in un guadagno a livello di attività aerobica. Recenti studi hanno poi confermato anche a livello istologico che l'assunzione di AAS incrementa l'ipertrofia delle fibrocellule muscolari indotta dall'esercizio fisico.

Infine, sull'utilizzo dell'eritropoietina ricombinante, sono ormai da alcuni decenni documentati i benefici nell'incremento del trasporto di ossigeno, nell'aumento dell'ematocrito e nell'incremento nella durata della prestazione sportiva.

Se quindi una comprovata efficacia sia stata dimostrata per relativamente poche sostanze dopanti, ben maggiori sicurezze si hanno sugli effetti avversi da esse determinati.

La tossicità degli stimolanti centrali (amfetamine, efedrina, cocaina) è mediata dagli effetti adrenergici a livello nervoso e cardiovascolare: ciò si traduce in euforia, ansietà, tachicardia, ipertensione, psicosi paranoidee ed eventi potenzialmente letali come l'infarto cardiaco.

Tutti gli steroidi anabolizzanti, sebbene in diversa misura, esercitano sia effetti di tipo anabolico che androgenico (irsutismo, acne, ginecomastia e atrofia testicolare nell'uomo, amenorrea, ipertrofia clitoridea, cisti ovariche nella donna); sono altresì noti gli effetti sul profilo lipoproteico (incremento delle LDL, riduzione delle HDL del 30-50%, riduzione della apolipoproteina A1), che possono spiegare le numerose segnalazioni presenti in letteratura su una potenziale tossicità cardiovascolare in soggetti che hanno abusato di tali sostanze, ed epatica (colestasi, peliosi, adenomi epatici, soprattutto a seguito dell'assunzione degli steroidi 17 $\alpha$  alchilati).

Numerose pubblicazioni scientifiche hanno poi evidenziato come gli AAS e il testosterone endogeno siano responsabili di svariati effetti neuropsichiatrici (*Bahrke MS. Sports Med 1996; 22: 367-90*): incremento dell'ansia, depressione, paranoia, irritabilità, confusione mentale, episodi maniacali, aumento dell'aggressività fino all'induzione di comportamenti criminosi (aggressioni, furti, omicidi) in particolare se all'assunzione di AAS si accompagnava quella di alcool.

Sebbene ulteriori rilevazioni epidemiologiche siano necessarie per concludere su una relazione causale con il comportamento antisociale, l'ipotesi fisiopatologia più accreditata coinvolgerebbe il sistema serotoninergico, ancora però con risultati contrastanti. Risultati sperimentali hanno invece dimostrato che ratti trattati con AAS assumerebbero più facilmente alcool rispetto ai controlli, favorendo così l'ipotesi di un possibile effetto facilitante sull'abuso di altre sostanze.

I principali rischi derivanti da un utilizzo improprio di eritropoietina includono infarto miocardico, ictus cerebrale, eventi tromboembolici maggiori, ipertensione.

L'utilizzo di sostanze dopanti nello sport viene attualmente contrastato dai controlli antidoping effettuati dai 30 laboratori accreditati presso la WADA che possono avvalersi di apparecchiature della massima precisione e sensibilità come la spettrometria di massa.

Considerando ora l'analisi di campioni contenenti AAS, uno dei problemi maggiori consiste nella differenziazione tra il testosterone endogeno e quello esogeno: finora si è fatto ricorso al rapporto tra testosterone e epitestosterone urinari (T/E ratio), laddove un valore maggiore di 6 è altamente indicativo di un'assunzione ormonale esogena. È ormai noto però che il T/E ratio varia notevolmente da soggetto a soggetto, in funzione della capacità metabolizzante individuale determinata dall'assetto genetico differente tra gli individui: è stato infatti recentemente dimostrato come alcuni soggetti svedesi abbiano un'escrezione di testosterone libero e glicuroconiugato 16 volte maggiore rispetto ai coreani (*Jakobsson J. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 687-93*) e che soggetti privi dell'allele UGT2B17, associato ad un'elevata glicuroconiugazione di testosterone, non hanno livelli di metaboliti glicuroconiugati rintracciabili a livello urinario. Ne consegue che una valutazione di tipo farmacogenetico dovrà essere considerata anche nel settore del antidoping del testosterone.

Per quanto riguarda l'eritropoietina, i controlli antidoping si avvalgono sia di metodi indiretti (marker di aumentata eritropoiesi) che diretti (analisi che differenziano tra Epo ricombinante e endogena).

L'abuso di sostanze dopanti, che ebbe inizio nel mondo dello sport agonistico per poi dilagare nella popolazione generale, è sotto molti aspetti ancora inesplorato, in particolare sotto il profilo degli effetti avversi degli steroidi anabolizzanti. Inoltre, a differenza dei narcotici, il contrasto nei confronti dell'uso illecito di AAS non ha ancora suscitato sufficiente interesse presso le autorità sanitarie.

Come per i narcotici o gli stimolanti centrali, anche gli AAS hanno effetti neuropsichiatrici e possono determinare l'insorgenza di comportamenti violenti. Le misure preventive dovrebbero fondarsi sull'informazione e l'educazione a vari livelli (a partire dagli operatori sanitari fino alle scuole), su accurate analisi antidoping e su una legislazione che sia strutturata considerando la pericolosità fisica nonché gli aspetti etici e morali legati all'assunzione di questi prodotti.

**Parole chiave:** sostanze dopanti, AAS, effetti avversi.

#### Riferimenti bibliografici

Sjöqvist F et al. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *Lancet* 2008; 371: 1872-82.

### Confronto tra ACE-inibitori e sartani sul rischio di infarto miocardico, stroke e morte: una metanalisi

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Gli ACE-inibitori e i sartani sono ampiamente utilizzati nei pazienti con ipertensione, insufficienza cardiaca e diabete e in altre condizioni cliniche ad elevato rischio cardiovascolare. Singoli studi e metanalisi hanno dimostrato che entrambe le classi di farmaci risultano efficaci nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari *in toto* e di eventi specifici come stroke, infarto del miocardio (IM) e insufficienza cardiaca (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2003; 362: 1527-35; *Staessen JA et al. J Hypertens* 2003; 21: 1055-76).

Raramente studi randomizzati hanno confrontato ACE-inibitori e sartani, di solito limitandosi a specifiche condizioni come l'insufficienza cardiaca e il post-infarto accompagnato da disfunzione ventricolare.

La recente pubblicazione dei risultati di un ampio trial (*The ONTARGET Investigators. NEJM* 2008; 358: 1547-59, vedi **SIF-Farmaci in evidenza n. 12 del 15.04.2008**) condotto su pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con o senza ipertensione, randomizzati a sartani o ad ACE-inibitori, ha aumentato la disponibilità di dati di confronto tra questi due trattamenti e l'ha ampliata al di là di specifiche patologie come insufficienza cardiaca e IM con disfunzione ventricolare sinistra.

La metanalisi ha incluso RCT che hanno confrontato sartani e ACE-inibitori a prescindere dalla terapia pregressa, indicizzati in Medline, in cui gli eventi pre-definiti erano rappresentati da IM, stroke, mortalità da cause cardiovascolari e totale (non necessariamente come end point primario), un follow-up di almeno 1 anno e un campione totale di almeno 200 pazienti.

L'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) non è stata inclusa tra gli outcome di questa revisione, in quanto in alcuni trial non era stata valutata (*N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61; *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59).

Sono stati identificati 6 trial, che rispondevano ai criteri di inclusione predefiniti, condotti su 31.632 pazienti randomizzati a sartani e 18.292 ad ACE-inibitori.

Nel gruppo trattato con sartani, il numero di eventi era pari a 2857 IM (vs 1628 con ACE-inibitori), 1273 stroke (vs 768 con ACE-inibitori), 3534 decessi da cause cardiovascolari (vs 2622 con ACE-inibitori) e 4776 decessi da tutte le cause (vs 2707 con ACE-inibitori).

La stima totale del rischio di IM tra sartani e ACE-inibitori non si discostava da 1, con un OR di 1,01 (CI 95% 0,95-1,07; p=0,747). I risultati erano simili nelle analisi per sottogruppi tra sartani vs

ACE-inibitori e sartani + ACE-inibitori vs ACE-inibitori, con un'eterogeneità bassa o nulla tra i trial ( $p=0,769$ ) e senza evidenza di eterogeneità o interazione tra i sottogruppi.

La mortalità da cause cardiovascolari e da tutte le cause non differiva tra le due classi di farmaci. I valori di OR sia per la mortalità da cause cardiovascolari che per quella da tutte le cause erano di 1,03 (CI 95% 0,98–1,08;  $p=0,227$ ).

La stima totale del rischio di stroke era dell'8% inferiore con i sartani rispetto agli ACE-inibitori (OR 0,92, CI 95% 0,85–0,99;  $p=0,036$ ). Nelle analisi per sottogruppi tra sartani vs ACE-inibitori e sartani + ACE-inibitori vs ACE-inibitori, il rischio di stroke associato a sartani era inferiore, ma non raggiungeva la significatività statistica, senza evidenza di significativa eterogeneità tra i gruppi ( $p=0,714$ ).

Questa metanalisi dimostra che il rischio di IM e la mortalità da cause cardiovascolari e totale non differiscono tra i trattati con sartani rispetto agli ACE-inibitori. Inoltre, sulla totalità dei dati disponibili, la somministrazione di sartani era associata ad una riduzione piccola, ma statisticamente significativa, del rischio di stroke rispetto agli ACE-inibitori.

Su questo lieve effetto protettivo superiore dei sartani sullo stroke è necessario fare alcuni commenti. Innanzitutto, il fatto che negli studi su diversi sartani è stato osservato un trend a favore di una minore incidenza di stroke, sebbene non statisticamente significativo, suggerisce che l'effetto protettivo a livello cerebrovascolare potrebbe essere di classe.

In secondo luogo, un altro importante risultato di questa metanalisi riguarda il rischio di IM. I risultati non sostengono l'ipotesi che i sartani possono aumentare il rischio di IM quando confrontati con ACE-inibitori. È interessante il fatto che nel trial ONTARGET l'aumento del 7% del rischio di IM osservato nel gruppo trattato con sartani (*N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59) è controbilanciato dalla riduzione del 6% del rischio di IM nel gruppo trattato con l'associazione rispetto agli ACE-inibitori, evidenziato nello studio VALIANT (*N Engl J Med* 2003; 349: 1893-904).

Valori di OR prossimi all'unità sono stati rilevati con gli ACE-inibitori nel trial OPTIMAAL (*Lancet* 2002; 360: 752-60) e con il confronto sartani vs ACE-inibitori nel VALIANT (*N Engl J Med* 2003; 349: 1893-904). Complessivamente, questi dati suggeriscono molto chiaramente che i sartani sono efficaci quanto gli ACE-inibitori nella riduzione del rischio di IM.

I risultati di due ampi studi osservazionali (*J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 286-94; *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1187-96) sono a supporto delle evidenze riscontrate in questa metanalisi.

Nel primo, che ha confrontato i ricoveri ospedalieri per sindrome coronarica acuta (SCA) tra utilizzatori di sartani vs ACE-inibitori, è stato evidenziato che l'incidenza di ricoveri per SCA era inferiore [RR aggiustato 0,89 (CI 95% 0,76–1,04)] nei pazienti trattati con sartani ( $n=16.456$ ) rispetto agli ACE-inibitori ( $n=49.037$ ).

Nel secondo studio, che ha analizzato pazienti ipertesi che hanno iniziato una terapia con valsartan ( $n=6.645$ ) o lisinopril ( $n=17.320$ ), è stato riscontrato che il sartano era associato ad una riduzione dell'11% del rischio di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore o renale rispetto agli ACE-inibitori, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa (hazard ratio 0,89; CI 95% 0,74–1,07).

La metanalisi presenta una limitazione usuale per questo tipo di approccio, poiché i dati sono ottenuti da differenti popolazioni con diversi livelli di rischio cardiovascolare di base o che utilizzano differenti farmaci a diverse dosi all'interno di una classe.

Tuttavia, è necessario menzionare 3 limiti specifici. Innanzitutto, la valutazione l'ICC non è stata inclusa, dal momento che in alcuni trial non è stata riportata, mentre in altri ci si riferisce al primo episodio o all'aggravamento e all'ospedalizzazione di una patologia già esistente. In secondo luogo, a causa dell'eterogeneità dei criteri diagnostici utilizzati nei trial, anche la morbilità cardiovascolare totale e la coronaropatia non sono state incluse. Di conseguenza, non sono fornite informazioni sull'impatto che possono avere ACE-inibitori vs sartani su alcuni importanti outcome clinici, come

la protezione verso lo scompenso cardiaco o gli eventi coronarici diversi da IM. Infine, la metanalisi si basa su dati aggregati piuttosto che su dati in pazienti individuali, che rappresenta lo standard a cui tutte le altre revisioni sistematiche dovrebbero essere confrontate.

Le evidenze disponibili supportano l'ipotesi che i sartani e gli ACE-inibitori siano ugualmente efficaci nella protezione nei confronti del rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità da tutte le cause in pazienti con un ampio range di patologie ad elevato rischio cardiovascolare. Sembra, inoltre che i sartani abbiano un effetto specifico, sebbene di esigua entità, protettivo verso lo stroke, al di là della riduzione della pressione.

**Parole chiave:** infarto miocardico/stroke, ACE-inibitori/sartani, metanalisi

#### Riferimento bibliografico

Reboldi G et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26: 1282-9.

### Vasopressina e adrenalina vs sola adrenalina nella rianimazione cardiopolmonare

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La prognosi per i pazienti con arresto cardiaco che richiedono adrenalina rimane estremamente sfavorevole nonostante la somministrazione di dosi cumulative del farmaco. È stato ipotizzato che, durante la rianimazione cardiopolmonare di pazienti con arresto cardiaco, vasopressina e adrenalina somministrati in combinazione potrebbero risultare più efficaci rispetto ad adrenalina o vasopressina somministrate da sole.

Scopo del presente studio è stato valutare se la combinazione vasopressina e adrenalina sia superiore alla sola adrenalina nella rianimazione cardiaca di pazienti con arresto cardiaco non ricoverati in ospedale.

È uno studio randomizzato, condotto in Francia dal 1 maggio 2004 al 30 aprile 2006, che ha coinvolto 31 unità sia *Service d'Aide Médicale d'Urgente* (ambulanze il cui equipaggio è composto da paramedici; forniscono sostegno vitale di base) sia di tipo *Service Mobiles d'Urgente et de Réanimation* (ambulanze il cui equipaggio comprende medici; forniscono sostegno vitale cardiaco avanzato). Sono stati inclusi pazienti adulti che hanno avuto un arresto cardiaco al di fuori dell'ospedale, che presentavano fibrillazione ventricolare, attività elettrica senza polso oppure asistolia e che richiedevano terapia vasopressoria durante la rianimazione cardiopolmonare. Criteri di esclusione sono stati: età <18 anni, defibrillazione efficace senza somministrazione di un vasopressore; arresto cardiaco da trauma; gravidanza; malattie terminali documentate; mancato consenso alla rianimazione; chiari segni di arresto cardiaco irreversibile.

I farmaci in studio sono stati predisposti in set costituiti da 2 fiale di adrenalina da 1 mg e 2 fiale di vasopressina da 40 UI, per il gruppo a terapia in combinazione oppure 2 fiale di adrenalina da 1 mg e 2 fiale di salina (placebo), per il gruppo a sola adrenalina.

I pazienti che presentavano attività elettrica senza polso o asistolia sono stati immediatamente randomizzati mentre quelli con fibrillazione ventricolare solo dopo il fallimento di tre iniziali tentativi di defibrillazione.

Dopo la randomizzazione i pazienti hanno ricevuto, in due iniezioni a distanza di meno di 10 sec, 1 mg di adrenalina e 40 UI di vasopressina oppure 1 mg di adrenalina e salina. Se, entro 3 min, la circolazione spontanea non era ripristinata, la stessa combinazione di farmaci è stata nuovamente

somministrata. Se, ancora, entro i successivi 3 min, la circolazione spontanea non era ripristinata, ai pazienti, di entrambi i gruppi e a discrezione del medico, in aperto veniva somministrata adrenalina.

L'end point primario è stato la sopravvivenza al momento dell'ammissione in ospedale, definita come ammissione ad una unità di terapia intensiva di un paziente con polso palpabile e pressione arteriosa misurabile. Gli end point secondari sono stati: il ripristino della circolazione (definito come la ripresa spontanea del polso periferico e di una pressione arteriosa misurabile per almeno 1 min), la sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale, un buon recupero neurologico (categoria 1 della *performance* cerebrale (\*) all'uscita dall'ospedale e la sopravvivenza ad 1 anno.

Un totale di 2956 pazienti sono stati randomizzati. Sessantadue (26 nel gruppo a terapia di combinazione e 36 in quello a sola adrenalina) sono stati esclusi dall'analisi poiché non hanno dato il consenso allo studio (n=26), hanno avuto un arresto cardiaco da trauma (n=29), o non soddisfacevano i criteri di inclusione ma sono stati trattati ugualmente (n=7). Dei rimanenti 2894 pazienti considerati per l'analisi, 1442 hanno ricevuto vasopressina e adrenalina, 1452 solo adrenalina. Le caratteristiche dei pazienti erano simili tra i due gruppi eccetto una maggiore percentuale di maschi nel gruppo a terapia in combinazione (1087 vs 1041; p=0,03).

Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi nella sopravvivenza all'ammissione in ospedale (20,7% vs 21,3%; RR 1,01 95% CI 0,97 – 1,05), nel ripristino della circolazione spontanea (28,6% vs 29,5%; RR 1,01; 95% CI 0,97 – 1,06), nella sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale (1,7% vs 2,3%; RR 1,01; 95% CI 1,00 – 1,02), nella sopravvivenza ad 1 anno (1,3% vs 2,1%; RR 1,01; 95% CI 1,00 – 1,02) o nel buon recupero neurologico all'uscita dall'ospedale (37,5% vs 51,5% RR 1,29; 95% CI 0,81 – 2,06).

Lo studio mostra che, rispetto al trattamento standard con sola adrenalina, la combinazione di vasopressina e adrenalina per la rianimazione cardiaca di pazienti con arresto cardiaco al di fuori dell'ospedale non migliora gli esiti.

(\*) *al momento dell'ammissione in ospedale la performance neurologica è stata valutata utilizzando la Glasgow Coma Scale, al momento della dimissione in accordo alle categorie di performance cerebrali (The Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. N Engl J Med 1986; 314: 397-403)*

L'aver incluso pazienti che provenivano da piccole e grandi città e da aree rurali, che afferivano a servizi di medicina di emergenza collocati in ospedali sia universitari che di comunità, ha permesso di valutare l'effetto dei farmaci in condizioni definite realistiche. Un limite dello studio è stato la bassa percentuale di sopravvivenza; questo dato riflette la bassa incidenza di fibrillazione ventricolare dovuta all'esclusione dei pazienti con fibrillazione ventricolare nei quali la defibrillazione ha avuto successo.

**Parole chiave:** vasopressina/adrenalina; rianimazione cardiopolmonare; studio randomizzato

#### **Riferimento bibliografico**

Gueugniaud PY et al. Vasopressin and epinephrine vs epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 2008; 359: 21-30.

### **Prednisolone per via orale o naprossene per il trattamento dell'artrite gottosa: un trial randomizzato di equivalenza in doppio cieco**

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

I farmaci maggiormente impiegati nel trattamento dell'artrite gottosa sono gli antinfiammatori non steroidei (FANS) e la colchicina. Tuttavia, la ristretta finestra terapeutica della colchicina e la

controindicazione al trattamento nei soggetti affetti da insufficienza renale ne hanno limitato l'utilizzo. Pertanto, nonostante i noti effetti avversi cardiovascolari, gastrointestinali e renali, i FANS rappresentano attualmente la prima scelta nell'artrite gottosa. Gli effetti collaterali di tali farmaci sono particolarmente rilevanti nei pazienti affetti da gotta, esposti ad un alto rischio di eventi gastrointestinali, spesso anziani e con patologie concomitanti renali o cardiovascolari.

I corticosteroidi potrebbero rappresentare un'alternativa vantaggiosa e, pertanto, il presente studio intende verificare l'equivalenza del naprossene e del prednisolone nei pazienti affetti da artrite gottosa.

Il trial randomizzato e controllato, in doppio cieco versus comparatore attivo e di equivalenza è stato condotto su una popolazione di pazienti olandesi con diagnosi di artrite effettuata dal medico di medicina generale nel periodo 24 marzo 2004-14 luglio 2006. I criteri di inclusione comprendevano la diagnosi di artrite gottosa monoarticolare confermata dalla presenza di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale nell'articolazione interessata. I criteri di esclusione sono stati: condizioni instabili (prevalentemente angina pectoris, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca conclamata, grave insufficienza renale, trapianto renale o cancro), malattie reumatiche croniche, uso di anticoagulanti, storia di disturbi a livello gastrointestinale superiore. Non veniva concesso l'impiego di FANS o di altri analgesici (inclusa colchicina) 24 ore prima dell'arruolamento o durante il trial.

I pazienti così selezionati sono stati randomizzati, secondo un disegno in doppio cieco, a ricevere prednisolone (35 mg/1 volta/die) + placebo o naprossene (500 mg/2 volte/die) + placebo per 5 giorni.

L'obiettivo primario è stata la valutazione da parte del paziente del dolore a livello dell'articolazione interessata. L'obiettivo secondario è stato, invece, la valutazione della disabilità generale e della difficoltà a camminare nel caso in cui l'artrite avesse interessato gli arti inferiori.

Il dolore, la disabilità generale e la difficoltà a camminare sono stati misurati sulla base di una scala analogica visiva da 0 mm (rispettivamente, assenza di dolore, di disabilità e di difficoltà a camminare) a 100 mm (rispettivamente, il dolore di grado più severo mai provato prima, incapacità completa a svolgere un'attività fisica, impossibilità a camminare). Sulla base di tale scala, è stato quindi chiesto ai pazienti di annotare su un diario il punteggio relativo al dolore percepito e alla disabilità la sera del giorno della randomizzazione e, in seguito, ad intervalli di 12 ore per quattro giorni.

Ogni paziente è stato contattato telefonicamente dopo 3 settimane dal giorno dell'arruolamento per valutare il dolore e la disabilità. Dopo aver registrato l'ultimo punteggio è stato chiesto ai pazienti di specificare nel diario una o più delle seguenti cinque categorie di effetti collaterali: nessuno, dolore gastrico, dolore addominale o entrambi, prurito, vertigini o entrambi, dispnea, palpitazioni o entrambi, altro.

Trattandosi di uno studio di confronto tra due farmaci, gli autori hanno posto arbitrariamente come margine di equivalenza il 10%.

Nel periodo 24 Marzo 2004-14 luglio 2006, 93 medici di famiglia hanno selezionato 381 pazienti con sospetta monoartrite dei quali, in 216 casi (57%), la diagnosi di gotta è stata confermata dalla identificazione di cristalli di urato monosodico. Il 32% dei pazienti (n=96) è stato escluso per svariate ragioni (uso di FANS o colchicina, storia di ulcera gastrointestinale o di sanguinamento, uso di acenocumarolo, comorbidità gravi) mentre 120 soggetti hanno completato il trial. Due pazienti, uno per ogni gruppo di trattamento, hanno compilato in modo inappropriato la scala analogica visiva per la valutazione del dolore o della disabilità e, pertanto, sono stati esclusi dall'analisi.



Al basale non sono state evidenziate importanti differenze nei due gruppi di trattamento. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (89%), di età media di 57 anni. L'articolazione metatarso-falangea è stata l'articolazione più colpita dall'artrite (63%).

I risultati dell'analisi intention to treat sono stati conformi a quelli dell'analisi per-protocol. Nel periodo di osservazione è stato evidenziato un miglioramento clinicamente significativo in 47 pazienti (80%) in trattamento con prednisolone e in 52 (88%) con naprossene (riduzione media del dolore del 55% pari ad una riduzione assoluta di 33 mm sulla scala analogica). La diminuzione del dolore dallo stato iniziale al quarto giorno (dopo 90 h) è stata di 44,7 mm per il prednisolone e di 46,0 mm per il naprossene (differenza di 1,3 mm; 95%CI da -9,8 a 7,1). La differenza media nella riduzione della disabilità generale e nel camminare è stata, rispettivamente, di 0,3 mm e di 0,8 mm. In 39 pazienti (66%) in trattamento con prednisolone e in 37 (63%) con naprossene non sono stati riportati eventi avversi. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di trattamento nel numero di eventi avversi. Dopo 3 settimane tutti i pazienti hanno riportato un miglioramento della sintomatologia e nessuno ha manifestato recidive dell'attacco di gotta.

In conclusione, il presente studio, ha dimostrato che il trattamento orale con prednisolone 35 mg/die e quello con naprossene 500 mg/2 volte/die sono entrambi efficaci nel trattamento dell'artrite gottosa. L'intervallo di confidenza al 95% (da -9,8 a 7,1) per la piccola e non significativa differenza tra le due terapie nella riduzione del dolore dopo 90 h rientrava nel margine di equivalenza del 10%. Alla luce di tali evidenze, gli autori dello studio ritengono che il prednisolone sia clinicamente equivalente al naprossene nel trattamento della gotta.

Lo studio su descritto rappresenta uno dei primi trial controllati sull'uso di corticosteroidi sistemici in pazienti con diagnosi accertata di gotta arruolati nell'ambito della popolazione generale. Infatti, il presente trial si aggiunge ad altri due studi (*Alloway JA et al. J Rheumatol 1993; 20: 111-13; Man CY et al. Ann Emerg Med 2007; 49: 670-77*) che hanno valutato l'efficacia dei corticosteroidi nella riduzione del dolore in pazienti affetti da artrite gottosa ma in nessuno di questi la patologia era stata confermata dalla presenza di cristalli di urato di sodio nel liquido sinoviale. Inoltre, nessun trial, fino ad ora, aveva mai selezionato la popolazione in studio a partire dai medici di famiglia, nonostante la maggior parte dei pazienti ricevesse da questi una diagnosi e quindi una terapia

L'editoriale di accompagnamento evidenzia che la bassa incidenza di episodi gastrointestinali nel gruppo in trattamento con FANS sembra sorprendente e, probabilmente, ciò dipende dall'esclusione dal trial di tutti i soggetti con storia pregressa di patologia gastrointestinale. L'editoriale, inoltre, evidenzia due grandi limiti dello studio che impediscono l'utilizzo di questi risultati nella pratica clinica. In primo luogo, la numerosità campionaria è piuttosto limitata (120 pazienti) e lo studio è di tipo monocentrico. Inoltre, i cambiamenti nella pratica clinica spesso necessitano di grandi forze di marketing a cui, tuttavia, le aziende farmaceutiche potrebbero non essere disponibili in quanto i maggiori vantaggi economici derivano dalla promozione di farmaci più innovativi e costosi.

**Parole chiave:** trial di equivalenza, artrite gottosa, prednisolone/naprossene.

#### **Riferimenti bibliografici**

Janssens HJEM et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371: 1854-60.  
Rainer TH, Graham CA. A significant step forward for gout. *Lancet* 2008; 371:1816-18.

**Metanalisi: effetti dell'associazione di salmeterolo a corticosteroidi inalatori su eventi gravi correlati all'asma**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Le linee guida internazionali raccomandano che i pazienti affetti da asma persistente ricevano un trattamento continuativo con farmaci antinfiammatori, preferibilmente corticosteroidi per via inalatoria. Per soggetti con asma non controllato, le linee guida suggeriscono l'aggiunta di beta agonisti a lunga durata d'azione alla terapia standard (O'Byrne *et al.* [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org); U.S. Department of Health and Human Services. NIH publication no. 07-4051).

Recentemente, i risultati dello studio osservazionale randomizzato SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*), su più di 26.000 pazienti, hanno evidenziato un aumento del rischio di gravi eventi avversi correlati all'asma in pazienti trattati con beta-agonisti a lunga durata d'azione (Nelson HS *et al.* *Chest* 2006; 129: 15-26). In particolare, nello studio è stato rilevato un piccolo ma statisticamente significativo incremento del numero di gravi eventi asma-correlati, inclusi decessi, nei trattati con salmeterolo rispetto al placebo in aggiunta alla terapia standard. D'altra parte, un ampio studio caso-controllo (Anderson HR *et al.* *BMJ* 2005; 330: 117) relativo a 532 casi di morte correlata all'asma ha escluso un aumento del rischio di decessi con i beta-agonisti a lunga durata d'azione in confronto ad altre terapie farmacologiche. I risultati di svariate metanalisi sull'argomento mostrano evidenze piuttosto controverse.

Al fine di meglio definire il profilo di sicurezza dell'associazione tra beta-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi per via inalatoria, è stata condotta una metanalisi su trial clinici della GlaxoSmithKline, pubblicati e non, che hanno confrontato la terapia combinata con i corticosteroidi inalatori in monoterapia. L'obiettivo è stato quello di valutare le differenze tra le incidenze di eventi gravi correlati all'asma tra i due gruppi di trattamento.

Nella revisione sono stati inclusi tutti i trial clinici inseriti in data antecedente al settembre 2007 nel Registro dei Trial Clinici della GlaxoSmithKline per le seguenti molecole: fluticasone propionato/salmeterolo, salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato. Nella metanalisi sono stati selezionati studi che comparavano l'uso combinato di corticosteroidi inalatori e salmeterolo (fluticasone propionato/salmeterolo mediante unico dispositivo o somministrazione consecutiva di salmeterolo e corticosteroidi) con corticosteroidi inalatori impiegati singolarmente in pazienti asmatici. Inoltre, è stata condotta una ricerca elettronica degli studi pubblicati all'interno di svariate banche dati quali MEDLINE, EMBASE, CINAHL e database Cochrane delle revisioni sistematiche (dal 1982 al settembre 2007) senza restrizioni della lingua. Tre revisori hanno selezionato dal registro della GlaxoSmithKline gli studi randomizzati in doppio cieco, a disegno parallelo, a lungo termine (range 1-52 settimane) che includessero il salmeterolo alla dose consigliata di 50 mg/2 volte/die.

Sono stati esclusi gli studi in aperto, non controllati, a singolo dosaggio e gli studi cross-over. Tre medici hanno revisionato indipendentemente e valutato in cieco le casistiche di eventi avversi gravi riportate negli RCT eseguiti dalla GlaxoSmithKline.

La metanalisi ha incluso complessivamente 66 RCT riferiti ad un totale di 20.966 pazienti affetti da asma persistente. In questi trial, 10.440 pazienti erano stati trattati con la terapia combinata e 10.566 esclusivamente con corticosteroidi. La durata media degli studi è risultata pari a 12 settimane. L'età media dei pazienti era di 38 anni; il 44% di questi erano maschi e l'82% di razza bianca. La maggior parte dei soggetti era affetto da asma moderata o persistente.

L'end point primario della maggior parte dei trial era costituito dalla misura della funzionalità polmonare (FEV<sub>1</sub> o il picco del flusso espiratorio). Soltanto in pochi studi, la misura di esito primaria era costituita dal controllo asmatico, in termini di esacerbazioni o sintomi asmatici.

La differenza di rischio di ospedalizzazione per eventi correlati all'asma tra i pazienti in terapia con salmeterolo+corticosteroidi (35 eventi) e quelli trattati solo con corticosteroidi (34 eventi) è risultata pari a 0.0002 (95% CI da -0.0019 a 0.00231;  $p=0.84$ ). In 40 dei 66 RCT non si sono verificate ospedalizzazioni per tali eventi. Tra i partecipanti con terapia combinata, è stato registrato un caso di intubazione ed uno di morte per eventi asmatici, mentre tali eventi non sono stati individuati nel gruppo di confronto. Un sottogruppo di 24 RCT per un totale di 7549 partecipanti ha evidenziato un rischio minore di esacerbazione dell'asma per i pazienti trattati con salmeterolo+corticosteroidi inalatori rispetto ai trattati solo con corticosteroidi (differenza di rischio - 0.0025; 95% CI da -0.036 a -0.014;  $p<0.001$ ).

Alcuni elementi devono essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati della metanalisi: gli studi inclusi nella revisione hanno coinvolto pazienti selezionati con accurati follow-up, la maggior parte dei trial aveva una durata inferiore alle 12 settimane e ed infine il numero ridotto di eventi fatali o di intubazioni limitava l'abilità di misurare il rischio per questi eventi.

In conclusione, la metanalisi mostra che la terapia combinata di salmeterolo e corticosteroidi inalatori riduce il rischio di grave esacerbazione dell'asma, ma non sembra alterare il rischio di ospedalizzazione per eventi correlati all'asma e potrebbe non modificare il rischio connesso di morte o di intubazione rispetto alla terapia con i soli corticosteroidi inalatori.

**Conflitti d'interesse:** gli autori dello studio dichiarano di avere ricevuto dei finanziamenti dalla GlaxoSmithKline.

L'editoriale di accompagnamento alla metanalisi, pur sottolineando la corretta esecuzione dell'analisi dal punto di vista metodologico, ne mette in luce alcuni limiti.

La fonte dei dati, principalmente trial randomizzati di efficacia, limita l'abilità della metanalisi di individuare eventuali problemi di sicurezza legati ai beta-agonisti a lunga durata d'azione. Ad eccezione dello studio SMART, ampio trial clinico prospettico con potere adeguato alla misurazione di eventi avversi gravi non comuni, la maggior parte degli studi di dimensioni minori sono stati infatti disegnati con l'intento di definire esclusivamente parametri di efficacia nell'ambito altamente controllato degli RCT. Le frequenze di eventi avversi rilevate nello studio SMART risultano più elevate di quelle osservate nella metanalisi, mettendo in evidenza una differenza dei campioni in studio ed un differente livello di attenzione nella misura degli eventi. Gli autori della metanalisi non affrontano l'evidenza emersa dallo SMART dell'apparente elevata mortalità osservata negli afro-americani. Infine, gli autori non risolvono la controversia circa la sicurezza dei beta agonisti a lunga durata d'azione nella reale pratica clinica.

A fronte di queste argomentazioni, i medici dovrebbero utilizzare la terapia combinata esclusivamente per le indicazioni riportate nelle linee guida nazionali. In particolare, i beta-agonisti a lunga durata d'azione con o senza corticosteroidi non dovrebbero essere impiegati come terapia di prima linea e soprattutto non nei pazienti con asma lieve. I medici dovrebbero considerare terapie alternative nei pazienti ad alto rischio di gravi esacerbazioni dell'asma.

Infine, considerato il basso indice terapeutico di questa classe di farmaci, i prescrittori dovrebbero essere consapevoli della loro potenziale pericolosità ed usarli con particolare cautela.

**Parole chiave:** metanalisi, salmeterolo, studio SMART.

#### **Riferimenti bibliografici**

Bateman E et al.. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008; 149: 33-42.

Weiss KB. Drug safety and salmeterol: the controversy continues. *Ann Intern Med* 2008; 149: 56-7.

**Effetto della carbocisteina sull'esacerbazione acuta nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (studio PEACE): uno studio randomizzato controllato vs placebo**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da difficoltà respiratorie e da ipersecrezione di muco, stress ossidativo e infiammazione delle vie aeree. In Europa e in Asia i mucolitici, come la carbocisteina, sono largamente utilizzati nel trattamento delle patologie respiratorie che comportano produzione di muco. Inoltre la carbocisteina sembra avere proprietà antiossidanti e antinfiammatorie che potrebbero risultare molto importanti nella terapia a lungo termine della BPCO.

Alcuni studi clinici hanno mostrato dei benefici della carbocisteina nel prevenire l'esacerbazione della BPCO ma erano gravati da diverse limitazioni tra cui la scarsa numerosità della popolazione inclusa, la mancanza del doppio cieco e del controllo versus placebo, la breve durata. La valutazione dell'efficacia a lungo termine rimane, pertanto, ancora da valutare.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare l'efficacia della carbocisteina nel prevenire l'esacerbazione e nel migliorare la qualità della vita in pazienti con BPCO, così come valutare la sicurezza del farmaco a lungo termine.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco e controllato versus placebo, è stato condotto su 709 pazienti cinesi arruolati in 22 centri medici nel periodo settembre 2005-ottobre 2006. I criteri di inclusione comprendevano un'età compresa tra 40 e 80 anni, la diagnosi di BPCO, con un rapporto tra volume di espirazione forzata postbroncodilatatoria in 1 secondo e capacità vitale forzata ( $FEV_1/FVC$ )  $<0.7$  e un  $FEV_1$  tra il 25% e il 79% del valore di riferimento, una storia di almeno 2 episodi di esacerbazione nei 2 anni precedenti e una stabilità clinica della patologia per  $>4$  anni precedenti lo studio. I criteri di esclusione erano rappresentati da: diagnosi di asma o di altri disordini respiratori diversi dalla BPCO, trapianto o interventi di riduzione del volume polmonare, necessità di ossigeno-terapia a lungo termine o uso di droghe o alcool, reazioni di ipersensibilità al farmaco in esame, uso corrente di corticosteroidi orali, coinvolgimento in altro trial clinico nei precedenti 12 settimane, inizio di esacerbazione che avesse richiesto un terapia di corticosteroidi per via orale o sistemica o ospedalizzazione durante il periodo di "run-in", patologie cardiache, epatiche e renali, glaucoma, bronchietasi bilaterale diffusa, stato di gravidanza o allattamento.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 1500 mg di carbocisteina (2x250 mg/3 volte/die) o placebo per 1 anno (353 trattati e 354 nel gruppo placebo).

L'end point primario era il tasso di esacerbazione (\*) durante l'anno mentre quelli secondari includevano il tasso di esacerbazione aggiustato per le covaribili, la qualità della vita (misurata dal punteggio del St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), la funzionalità polmonare e la saturazione arteriolare dell'ossigeno.

Nel gruppo trattato con carbocisteina il numero totale di esacerbazioni a 1 anno è stato di 325 rispetto a 439 con placebo, corrispondente a 1,01 esacerbazioni per paziente/anno rispetto a 1,35 rispettivamente (riduzione del 24,5%, risk ratio 0,75; 95% CI 0,62-0,92;  $p=0,004$ ).

Non sono state riscontrate interazioni tra gli effetti preventivi e la severità della BPCO, il fumo e il concomitante uso di corticosteroidi per inalazione. È stato inoltre rilevato che l'effetto preventivo si evidenziava a partire dal 6° mese di terapia.

Nella valutazione del profilo di rischio della carbocisteina sono state riportate 113 reazioni avverse (57 nel gruppo trattato con carbocisteina e 56 nel gruppo placebo), tra cui le più comuni di natura gastrointestinale e alcuni problemi cardiaci.

I dati ottenuti in questo studio differiscono da quelli dello studio BRONCUS (*Decramer M et al. Lancet 2005; 360: 1552-60*), in cui la diminuzione del numero delle esacerbazioni determinata

dall'N-acetilcisteina era stata riscontrata solo nei pazienti che non facevano uso concomitante di corticosteroidi per inalazione. Le spiegazioni di tale differenza possono essere:

1. solo il 16,7% dei pazienti allo studio PEACE impiegava corticosteroidi per inalazione rispetto al 70% dello studio BRONCUS;
2. la carbocisteina presenta un profilo farmacocinetico diverso da quello dell'N-acetilcisteina;
3. i Cinesi differiscono dagli Europei nelle abitudini alimentari, nello stile di vita e ciò potrebbe influenzare alcune terapie.

La prevenzione dell'esacerbazione acuta della BPCO potrebbe portare ad un sostanziale risparmio in termini sanitari. Infatti, il costo annuale/paziente per una terapia con carbocisteina in Cina è di 90 \$ rispetto ai 580 \$ della terapia basata sull'uso combinato di corticosteroidi per inalazione e  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata di azione. La carbocisteina potrebbe costituire un'importante opzione terapeutica per i pazienti meno abbienti visto che in Cina solo una piccola percentuale di persone è rimborsata dal sistema sanitario.

La carbocisteina può, quindi, rappresentare un utile trattamento a lungo termine della BPCO.

Come riportato nel commento all'articolo alcuni aspetti dello studio necessitano di chiarimenti:

- sono state riportate poche informazioni sulle cause che determinano l'esacerbazione della patologia nella popolazione in esame;
- non è noto in che modo la carbocisteina prevenga specifici eventi e se tali effetti possono essere riscontrati anche in altre popolazioni di origine non cinese.

(\*) Per il tasso di esacerbazione è stata utilizzata la definizione di Anthonisen (Anthonisen NR. *Ann Intern Med* 1987, 106: 196-204) e cioè almeno 2 giorni di persistenza di almeno 2 dei sintomi maggiori (dispnea aggravata, aumento della purulenza del catarro o del volume o di entrambi) o di uno dei sintomi principali accompagnati da diversi sintomi minori (infezione delle vie respiratorie superiori, febbre inspiegabile e aumento dell'affanno).

**Parole chiave:** carbocisteina, BPCO, studio PEACE.

#### Riferimenti bibliografici

Zheng JP et al. effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013-18.

Albert P, Calverley P. A PEACE-ful solution to COPD exarcebation? *Lancet* 2008, 371: 1975-76.

### FANS: selettività per la ciclossigenasi e rischio di ictus

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

I trial clinici pubblicati documentano l'associazione tra uso di FANS COX-2 selettivi e incremento del rischio cardiovascolare e della mortalità (*Bombardier C et al, VIGOR Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 1520-28. *Bresalier RS et al. N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102. *Solomon SD et al. N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80. *ADAPT Research Group. PLoS Clin Trials* 2006; 1: e33. *Lenzer J. BMJ* 2005; 330: 440). La maggior parte delle analisi post hoc ha focalizzato, però, l'attenzione solo su eventi cardiovascolari e/o cerebrovascolari combinati, senza considerare ulteriormente il rischio di ictus. Inoltre, pochi studi osservazionali hanno valutato la correlazione tra uso di FANS e rischio di ictus (*Thrift AG et al. BMJ* 1999; 318: 759-64. *Bak S et al. Stroke* 2003; 34: 379-86. *Johnsen SP et al. Stroke* 2003; 34: 387-91. *Andersohn F et al. Stroke* 2006; 37: 1725-30). Tra questi studi, uno solo, caso-controllo di tipo nested (*Bak S et al. Stroke* 2003; 34: 379-86), ha dimostrato l'associazione tra uso corrente di FANS e aumento del rischio di ictus ischemico. Tale rischio è stato rilevato non solo per i FANS selettivi per la COX-2 ma anche per diclofenac (*Andersohn F et al. Stroke* 2006; 37: 1725-30).

Al fine di confermare se il rischio cardiovascolare è specifico per i COX-2 selettivi o se la capacità di determinare questo effetto sia ascrivibile ad altre proprietà farmacologiche dei FANS, un gruppo di ricerca ha analizzato l'associazione tra incidenza di ictus e uso di FANS all'interno del Rotterdam Study.

Il Rotterdam Study è un ampio studio di coorte basato sulla popolazione sui disturbi correlati all'età. Tra il 1990 e il 1993, tutti gli abitanti di Ommoord, un distretto di Rotterdam, con un'età  $\geq 55$  anni, sono stati invitati a partecipare allo studio. Dei 10275 soggetti eleggibili, 7722 non avevano manifestato eventi di ictus al momento dell'arruolamento. La coorte è stata continuamente monitorata per gli eventi maggiori, inclusi i decessi, utilizzando i dati registrati nel database dello studio dai medici di medicina generale e con aggiornamenti bimestrali provenienti dalle autorità municipali. In tal modo il follow-up per eventi di ictus ottenuto è stato organizzato in un elenco, virtualmente completo. Sono state considerate come altra fonte di dati le prescrizioni registrate dalle farmacie dello stesso distretto, disponibili da gennaio 1991, che riportavano il nome del farmaco, l'International Nonproprietary Name, il codice ATC e il dettaglio della prescrizione (numero di unità, data di spedizione e posologia).

Dallo studio sono stati esclusi i soggetti che erano stati monitorati per meno di 6 mesi. Il follow-up su 7636 soggetti è terminato il 30 settembre 2004, data del ritiro dal mercato del rofecoxib.

I FANS sono stati classificati in base ai dati ricavati in vitro e da studi clinici come: COX-1 selettivi, non selettivi e COX-2 selettivi secondo la loro selettività, a dosaggi terapeutici, per le due isoforme enzimatiche della ciclossigenasi (COX). Gli autori hanno escluso dalla categoria dei COX-1 selettivi i salicilati perchè il loro uso è indicato, a basso dosaggio, nella prevenzione dell'ictus.

I risultati ottenuti sono stati aggiustati per l'uso corrente dei salicilati, come possibile fonte di bias e per altri potenziali fattori di confondimento predefiniti: età, sesso, pressione sistolica, indice di massa corporea, livello di colesterolo totale e fumo di sigaretta. Le covariabili tempo-dipendenti includevano infarto del miocardio, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, attacco ischemico transitorio, innesto di bypass coronarico, angioplastica percutanea transluminale coronarica, diabete mellito, terapia con antipertensivi, salicilati o antitrombotici. Al momento dell'arruolamento, l'età media dei partecipanti era 70,2 anni, con una prevalenza di pazienti di sesso femminile (61,3%). Durante i 70063 anni-persona di follow-up (in media 9,2 anni-persona), 807 soggetti hanno manifestato ictus (460 ictus ischemico, 74 ictus emorragico e 273 non specificato). Di questi individui, 61 erano in trattamento con un FANS al momento dell'evento, mentre 290 non ne avevano mai assunto uno durante il periodo di studio.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che il trattamento in atto con qualsiasi FANS è stato associato ad un aumento del rischio di ictus rispetto al non utilizzo. L'aggiustamento per i fattori di confondimento ha determinato dei valori più elevati nelle stime. La correlazione era più forte se veniva considerato solo l'ictus di tipo ischemico. Anche se non significativo, l'impiego di qualsiasi FANS è stato associato al rischio di ictus emorragico (HR 2,03; 95% CI 0,81-5,11).

Il rischio maggiore di ictus è stato rilevato tra gli utilizzatori di COX-2 selettivi (HR corretto 2,75; 95% CI 1,28-5,95) e di FANS non selettivi (HR 1,72; 1,22-2,44) ma non tra i soggetti che assumevano COX-1 selettivi (HR 1,10; 0,41-2,97). Questi valori sono risultati maggiormente significativi quando è stato considerato l'ictus ischemico da solo: HR 4,54 (2,06-9,98) per i COX-2-selettivi e HR 1,68 (1,05-2,69) per i FANS non selettivi.

Prendendo in esame ogni singolo FANS, i dati hanno evidenziato, tra i FANS non selettivi, un rischio maggiore di ictus con il trattamento con naprossene (HR 2,63; 1,47-4,72), mentre tra i COX-2-selettivi, l'associazione maggiormente significativa era con rofecoxib (HR 3,38; 1,48-7,74). Per altri FANS (diclofenac, ibuprofene e celecoxib) gli HR, non sono stati statisticamente significativi [rispettivamente 1,60 (1,00-2,57), 1,47 (0,73-3,00) e 3,79 (0,52-27,6)]. Dopo 14 giorni dall'interruzione del trattamento farmacologico, il rischio stimato diminuiva.

Gli autori hanno concluso che, sebbene il rischio di ictus sia maggiormente evidente con i FANS COX-2 selettivi, non è limitato a questa categoria terapeutica, in accordo con altre evidenze scientifiche. Infatti, sulla base delle attuali conoscenze sugli effetti sulla COX, anche se ancora incomplete, sarebbe auspicabile realizzare delle ricerche in vivo sulla sua attività enzimatica parallelamente a studi osservazionali e di sorveglianza post-marketing per spiegare il potenziale meccanismo fisiopatologico degli eventi cerebrovascolari associati ai FANS.

**Parole chiave:** FANS, coxib, studio di coorte.

#### Riferimenti bibliografici

Haag MDM et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. Arch Intern Med. 2008; 168: 1219-24.

### **Carbamazepina: sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica e HLA-B\*1502**

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La carbamazepina (CBZ), comunemente prescritta come antiepilettico, è causa relativamente comune di reazioni avverse cutanee (cADR) che vanno da una lieve eruzione maculo-papulare (MPE) a, con gravità crescente, sindrome di ipersensibilità (HSS: può manifestarsi come patologia multi-organo in associazione a rash cutanei), sindrome di Steven-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), la cui mortalità può essere del 40%.

Il meccanismo con cui la CBZ determina cADR non è ben chiaro: si è ipotizzato un difetto degli enzimi metabolizzanti, ma anche un coinvolgimento di reazioni immunitarie, poiché nelle lesioni cutanee sono state trovate cellule proinfiammatorie infiltranti e la risomministrazione accorcia il periodo di incubazione, con manifestazioni più gravi.

La probabilità di sviluppare SJS/TEN è bassa; diversi studi hanno evidenziato come alcune popolazioni possano avere un maggior rischio di sviluppare SJS/TEN: in Paesi con popolazione prevalentemente caucasica l'incidenza è di 1-6 ogni 10000 nuovi utilizzatori di CBZ, mentre in alcuni Paesi asiatici il rischio è 10 volte più alto.

In particolare, Hung et al. hanno dimostrato come la suscettibilità genetica alle cADR indotte da CBZ sia fenotipo-specifica (Hung et al. *Pharmacogenetics and Genomics* 2006; 16: 297-306). Gli autori hanno confrontato il genotipo di 91 pazienti che hanno sviluppato MPE (n=18), HSS (n=13), SJS e TEN (SJS/TEN n= 60) con il genotipo di 237 pazienti che hanno assunto CBZ per almeno 3 mesi senza sviluppare ADR; tutti i pazienti, arruolati in centri di Taiwan, Hong Kong e USA tra il 1997 e il 2004, erano Cinesi Han o discendenti Cinesi. Sono stati studiati 278 polimorfismi a singolo nucleotide, che coprono la regione del complesso maggiore di istocompatibilità, il TNF-alfa, le *heat shock protein* e enzimi coinvolti nel metabolismo della CBZ, come CYP3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 1A2 e la epossido-idrossilasi 1.

Lo studio ha evidenziato una forte associazione tra la SJS/TEN e HLA-B\*1502 nei pazienti cinesi: questo allele era presente nel 98,3% (59/60) dei pazienti con SJS/TEN e solo nel 4,2% (6/144) degli altri pazienti trattati; l'unico paziente che non presentava questo allele, aveva un'altra variante di HLA-B15, HLA-B15\*1558, non trovata nei controlli. L'allele HLA-B\*4001 è invece negativamente associato a SJS/TEN. Lo studio ha dimostrato inoltre come la MPE e la HSS non siano associate al marker HLA-B\*1502, ma rispettivamente a HLA-A\*3101 e alla regione terminale del MHC II; i polimorfismi di geni che codificano per enzimi del metabolismo non sono associati in modo significativo alle cADR indotte da CBZ. Gli autori hanno ipotizzato che HLA-B\*1502 sia funzionalmente coinvolto nella risposta citotossica mediata dall'attivazione dei linfociti T nella SJS da CBZ: il farmaco o i suoi metaboliti potrebbero legare peptidi che sono poi presentati dall'allele HLA-B e riconosciuti dai linfociti T.

I dati di Hung sono stati confermati da uno studio condotto in Europa su 150 pazienti con SJS e TEN esposti a farmaci sospetti di indurre SJS/TEN, tra questi 12 (8 europei, 4 asiatici) in terapia con carbamazepina (Lonjou C. et al. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 265-8; Lonjou C. et al. *Pharmacogenetics and Genomics* 2008, 18: 99-107). I 4 pazienti positivi per HLA-B\*1502 erano tutti asiatici e nessuno dei caucasici è risultato positivo per questo allele. HLA-B\*1502 non può quindi essere considerato un marker predittivo nella popolazione europea, a differenza di quella asiatica.

Sulla base di questi studi, l'FDA ha valutato il rischio di pazienti asiatici di sviluppare SJS/TEN valutando i dati su HLA-B\*1502, razza e etnia e i report post-marketing di SJS-TEN indotte da CBZ.

Secondo l'*allele frequency database* ([www.allelefrequencies.net](http://www.allelefrequencies.net)), diverse popolazioni asiatiche (Cinesi Han, Filippini, Indonesiani, Malesiani, Taiwanesi, Indiani) hanno una maggiore frequenza del fenotipo HLA-B\*1502, meno comune nei Giapponesi. Dati forniti all'FDA dall'WHO e dalle case produttrici di CBZ riportano un numero maggiore di casi di SJS/TEN in alcuni paesi asiatici, se confrontato con la popolazione caucasica.

Tutti questi dati sono di consistenza tale da concludere che persone positive a HLA-B\*1502 abbiano un rischio maggiore di sviluppare reazioni avverse pericolose e potenzialmente letali alla CBZ.

Negli USA circa il 4-5% della popolazione (12 milioni) è di origine asiatica; di questi si stima che il 10% possa essere positivo a HLA-B\*1502.

Il rischio potenziale di SJS e TEN in individui con l'allele HLA-B\* 1502 è ora descritto in un *boxed warning* e nelle sezioni avvertenze e precauzioni, test di laboratorio e uso geriatrico del foglietto illustrativo. Si raccomanda di sottoporre a screening per l'allele HLA-B\*1502 i pazienti di origine asiatica prima di cominciare il trattamento con carbamazepina; se positivi, la somministrazione del farmaco non deve cominciare a meno che il beneficio atteso sia chiaramente superiore al rischio di reazioni cutanee gravi. Pazienti che assumono carbamazepina da più di qualche mese senza aver sviluppato reazioni cutanee sono a basso rischio.

Queste nuove informazioni farmacogenetiche possono permettere al personale sanitario di meglio identificare e screenare persone a rischio di sviluppare SJS/TEN.

**Parole chiave:** carbamazepina, farmacogenetica, SJS/TEN

#### Riferimenti bibliografici

Lonjou C et al. A European study of HLA-B in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenetics and Genomics* 2008; 18: 99-107.  
FDA Drug Safety Newsletter 1(3), spring 2008.

### **Atomoxetina e metilfenidato a rilascio osmotico per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperttività: confronto in fase acuta e diversa responsività**

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

L'atomoxetina è un farmaco inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina, autorizzata nel novembre 2002 negli Stati Uniti per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperttività (ADHD), per il quale trovano indicazione terapeutica anche i farmaci stimolanti, come il metilfenidato. Sono stati eseguiti studi di confronto tra questi due diversi farmaci ma tutti presentano importanti limiti. Lo studio preso in esame nel presente articolo si colloca proprio in questa prospettiva, con l'obiettivo di confrontare la diversa responsività in fase acuta all'atomoxetina e al metilfenidato in bambini e adolescenti affetti da ADHD.



Per lo studio, RCT in doppio cieco versus placebo, condotto in 20 centri degli Stati Uniti, sono stati reclutati soggetti tra i 6 e i 16 anni di età, che presentavano i criteri per l'ADHD della quarta edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) e con una gravità sintomatologica di almeno 1.5 di deviazione standard sulla scala di valutazione del disturbo. Erano criteri di esclusione: convulsioni, disturbo bipolare, patologie psicotiche, disturbo persuasivo di sviluppo, precedente assunzione di farmaci psicoattivi, ansia e disturbo da tic.

End point primario era la valutazione dell'efficacia terapeutica, in termini di responsività, intendendo per responsivo un soggetto che alla sesta settimana di trattamento presentasse una riduzione del 40% o più rispetto al basale sulla scala di valutazione dell'ADHD.

End point secondari erano le valutazioni di altre scale tra cui CGI ADHD Severity scale, conners Parent Rating scale ADHD index, Daily Parent Ratings of Evening and Morning Behavior-Revised e Child Health Questionnaire.

Il trial, la cui prima fase di confronto tra atomoxetina e metilfenidato a rilascio osmotico si è protratta per 6 settimane, è stato così disegnato: dopo 2 visite di pretrattamento, i pazienti sono stati randomizzati, secondo un rapporto di 3:3:1, ad atomoxetina alla dose di 0.8-1.8 mg/kg/die in 2 somministrazioni giornaliere, a metilfenidato a rilascio osmotico alla dose di 18-54 mg/die in singola somministrazione mattutina o a placebo. Dalla randomizzazione si sono poi effettuate tre visite di controllo rispettivamente a 1, 3, e 6 settimane. Al termine delle 6 settimane di confronto, i soggetti inizialmente assegnati al metilfenidato, hanno subito uno switch terapeutico passando all'atomoxetina, sempre in doppio cieco, permettendo così un reale confronto di efficacia e responsività tra i due farmaci.

Dei 635 pazienti inizialmente valutati, 516 presentavano i criteri idonei per il reclutamento e la randomizzazione, in base alla quale 222 sono stati assegnati al gruppo con atomoxetina, 220 al metilfenidato e 74 al placebo, trattamenti che sono proseguiti per 6 settimane. Al termine di questa prima fase si sono osservati i seguenti risultati:

- La percentuale dei pazienti responsivi all'atomoxetina era di gran lunga superiore al placebo (45% vs 24%) e la responsività al metilfenidato a rilascio osmotico (56%) era superiore sia a quella del placebo che a quella dell'atomoxetina. Anche nei pazienti che già in passato erano stati trattati con stimolanti (n=301) sono stati osservati degli esiti migliori con il metilfenidato rispetto al placebo e all'atomoxetina (51% vs 23% vs 37%, rispettivamente); nel caso di soggetti naive agli stimolanti (n=191), atomoxetina e metilfenidato si sono dimostrati superiori al placebo in ugual misura.
- Stessi risultati sono stati ottenuti prendendo come riferimento la variazione del punteggio della scala di valutazione dell'ADHD: rispetto al placebo, 0.6 per l'atomoxetina e 0.8 per il metilfenidato; nel caso di pazienti precedentemente trattati con stimolanti, 0.5 per l'atomoxetina e 0.8 per il metilfenidato; nel caso di soggetti naive agli stimolanti, 0.9 per l'atomoxetina e 1.0 per il metilfenidato.
- La frequenza di eventi avversi è risultata maggiore nei due gruppi in trattamento attivo, soprattutto insonnia e inappetenza nel gruppo in terapia con metilfenidato.

Dopo le prime 6 settimane, 178 soggetti dei 220 inizialmente trattati con metilfenidato a rilascio osmotico hanno assunto atomoxetina. I risultati ottenuti in seguito allo switch terapeutico metilfenidato-atomoxetina sono stati i seguenti:

- il 34% dei pazienti è risultato responsivo o all'atomoxetina o al metilfenidato, ma non ad entrambi, il 44% ad entrambi e il 22% non responsivo ai due farmaci.
- Dei 70 pazienti che nella prima fase del trial non avevano risposto al metilfenidato, 30 (43%) hanno successivamente risposto all'atomoxetina.
- Dei 69 pazienti che in questa seconda fase non hanno presentato alcuna responsività all'atomoxetina, 29 (42%) avevano risposto al metilfenidato nella fase precedente.

Secondo gli autori, alla luce dei risultati ottenuti, in bambini e adolescenti affetti da ADHD la responsività al metilfenidato a rilascio osmotico è superiore a quella all'atomoxetina. L'evidenza che ben un terzo dei soggetti sottoposti allo switch terapeutico metilfenidato-atomoxetina, ha presentato una risposta migliore o al primo o al secondo farmaco, ma non ad entrambi, suggerirebbe l'esistenza di responder preferenziali. Questa conclusione è stata ripresa dall'editoriale di accompagnamento all'articolo che, seppur denunciando i limiti dello studio, ne sottolinea l'importanza per la pratica clinica e focalizza l'attenzione sulla variabilità della risposta interindividuale ai farmaci, richiamando l'attenzione sulla necessità di studi di farmacogenetica in questo campo.

Lo studio, RCT in doppio cieco versus placebo, dal confronto tra atomoxetina e metilfenidato a rilascio osmotico in bambini e adolescenti affetti da ADHD ha dimostrato una superiorità terapeutica del metilfenidato, conclusione di estrema importanza per le attuali linee guida di trattamento.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dalla ditta Eli Lilly, produttrice di atomoxetina.

**Parole chiave:** ADHD, atomoxetina/metilfenidato, RCT.

#### **Riferimenti bibliografici**

Newcorn JH et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 721-30.

Vitiello B. Improving decision making in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 666-7.

**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) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof. Massimo Baraldo (Università di Udine) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Piergiorgio Coiutti (Università di Udine) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

---

**DISCLAMER – 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.