



**Newsletter numero 71 del 15.12.2010**

---

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

---

Sommario

- **Antipertensivi e rischio di cancro: una network metanalisi e un'analisi sequenziale di trial randomizzati condotti su 324.168 soggetti**
- **Valutazioni nazionali delle visite in Pronto Soccorso per eventi avversi emorragici correlati al trattamento con clopidogrel in associazione ad aspirina e al trattamento con warfarin**
- **Fattori di rischio per patologie del tratto gastrointestinale superiore correlate all'uso di FANS: uno studio prospettico a lungo termine su 34.701 pazienti affetti da artrosi**
- **Uso di metformina e mortalità in pazienti diabetici con aterotrombosi**
- **Sicurezza ed efficacia del trattamento a lungo termine con statine per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica ed aumentati valori di enzimi epatici: un'analisi *post hoc* dello studio GREACE (*Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation*)**
- **Effetti delle vitamine del gruppo B e degli acidi grassi omega 3 sulle malattie cardiovascolari: i risultati dello studio SU.FOL.OM3 (*Supplémentation en Folates et Omega-3*)**
- **Uso di inibitori di pompa protonica nelle prime fasi della gravidanza e rischio di difetti congeniti**
- **Variabilità nell'uso degli antibiotici negli ospedali pediatrici**
- **Effetto di rivastigmina in aggiunta alla terapia convenzionale con aloperidolo su durata del *delirium* e mortalità in pazienti critici: i risultati di un RCT**

**Antipertensivi e rischio di cancro: una network metanalisi e un'analisi sequenziale di trial randomizzati condotti su 324.168 soggetti**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

La correlazione potenziale tra uso di antipertensivi e cancro era stata ancora una volta evidenziata dalla recente pubblicazione di una metanalisi (*Sipahi I et al. Lancet Oncol 2010; 11: 627-36; vedi SIF Farmaci in Evidenza n. 61 del 01-07-2010*) che aveva mostrato che tale aumento del rischio era associato all'impiego degli antagonisti del recettore dell'angiotensina (*Angiotensin-Receptor Blockers*, ARB).

Questo lavoro ha valutato la potenziale correlazione tra gli antipertensivi e l'aumento del rischio di cancro e della mortalità da cancro mediante una metanalisi diretta e indiretta (network) ed un'analisi sequenziale dei dati di trial clinici randomizzati.

I criteri di eleggibilità degli studi, identificati mediante una ricerca su PubMed ed Embase e sul registro Cochrane nel periodo 1950-prima settimana di agosto 2010, comprendevano: RCT, follow-up di almeno 1 anno, popolazione di almeno 100 pazienti e studi che avessero valutato gli outcome di interesse, ossia cancro e mortalità da cancro.

Gli studi sono stati raggruppati in 8 categorie comparative: placebo, ARB, ACE-inibitori, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, diuretici, ACE-inibitori+ARB e altri controlli (non placebo, ma trattamenti attivi).

L'analisi principale ha visto il confronto tra le singole classi terapeutiche rispetto al placebo che è stato utilizzato come riferimento. Inoltre, è stata utilizzata una categoria classificata come "altri controlli" in modo da distinguere gli studi che non hanno impiegato il placebo come comparator, ma trattamenti attivi. L'associazione ACE-inibitori+ARB, per la quale era stato rilevato un aumento del rischio di cancro, è stata considerata separatamente.

La metanalisi ha incluso 70 studi condotti su un totale di 324.168 pazienti (148 gruppi di confronto) e con un follow-up medio di 3,5 anni. Per i diversi confronti rispetto a placebo, nessuna classe antipertensiva (ARB, ACE-inibitori, beta-bloccanti, calcio-antagonisti o diuretici) ha mostrato una differenza significativa relativamente al rischio di cancro, tranne nel caso dell'associazione ACE-inibitori+ARB. L'associazione ACE-inibitori+ARB, infatti, ha dimostrato un aumento del rischio di cancro (2,30%, OR 1,14; IC 95% 1,02-1,28) non solo quando confrontata a placebo ma anche rispetto alla monoterapia con ACE-inibitori o ARB, beta-bloccanti e diuretici. Tale esito è stato osservato quando è stato utilizzato un modello *fixed-effect*, ma non quando è stato impiegato il *random-effect*.

L'incremento del rischio di cancro è stato evidenziato anche per i calcio-antagonisti rispetto ai beta-bloccanti (modello *fixed-effect*).

Per quanto riguarda la mortalità da cancro, per tutte le classi antipertensive incluse non è stata osservata nessuna differenza rispetto a placebo. Solo per l'associazione ACE-inibitori+ARB rispetto alla monoterapia con ACE-inibitori (mediante il modello *fixed-effect*, ma non con il *random-effect*) è stata rilevata una qualche evidenza di aumento del rischio.

L'analisi mediante confronto diretto di ognuna delle categorie di comparator ha ampiamente confermato quanto sopra riportato. È stato, infatti, osservato un aumento del rischio di cancro con i calcio-antagonisti rispetto agli ARB (studi VALUE e ASCOT-BPLA) e con l'associazione ACE-inibitori+ARB rispetto agli ACE-inibitori da soli. Non è stata rilevata alcuna differenza, invece, per l'incremento della mortalità da cancro.

L'analisi sequenziale dei trial non ha evidenziato nessun incremento né del rischio di cancro né della mortalità da cancro con ACE-inibitori, beta-bloccanti, diuretici e calcio-antagonisti. Per

l'associazione ACE-inibitori+ARB, invece, è stato rilevato un aumento del RR di cancro pari almeno al 10%.

Analisi per sottogruppi condotte solo sugli studi che avevano un follow-up più lungo ( $\geq 3$  anni), con un basso rischio di *bias*, nei quali il cancro era un esito pre-definito, hanno sostanzialmente confermato quanto riportato in precedenza.

L'analisi respinge l'ipotesi secondo cui ARB, ACE-inibitori, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici siano correlati ad un aumento del rischio relativo di cancro o della mortalità da cancro pari al 5-10%.

Per l'associazione ARB+ACE-inibitori, invece, l'incremento del rischio di cancro non può essere escluso.

Il commento che accompagna la metanalisi sottolinea che, nonostante si discuta da più di 35 anni sulla correlazione tra rischio di cancro e ipertensione, e che alcuni studi caso-controllo ed analisi *post hoc* di studi prospettici abbiano associato l'impiego di diverse classi di antipertensivi con l'incremento di tale rischio, la principale difficoltà nell'interpretare questi dati consiste nel fatto che si dispone di follow-up troppo brevi (2-5 anni) che non consentono di rilevare questo tipo di eventi. Il lieve aumento del rischio di cancro con l'associazione ARB+ACE-inibitori rilevato dalla metanalisi è diventato non significativo quando il *bias* dovuto all'eterogeneità degli studi è stato corretto mediante il modello *random-effect*. L'interpretazione degli esiti della metanalisi, inoltre, diventa ancora più ardua se si tiene conto che le terapie somministrate erano sempre delle associazioni di diversi farmaci antipertensivi.

Infine, non è noto alcun meccanismo plausibile sotteso allo sviluppo di diversi tipi di cancro in pazienti ipertesi, con eccezione dei soggetti con fattori di rischio. A questo proposito, uno dei meccanismi proposti suggerisce che un'elevata attività del sistema renina-angiotensina determini l'attivazione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) con conseguente aumento dell'angiogenesi. L'attivazione del VEGF, invece, viene ridotta dagli ACE-inibitori. Tuttavia la rilevanza clinica di questa ipotesi non è ancora nota.

**Conflitto di interesse:** diversi autori hanno ricevuto compensi per attività di consulenza da differenti ditte farmaceutiche. L'autore del commento non dichiara conflitti di interesse.

**Parole chiave:** antipertensivi, cancro, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Bangalore S et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70260-6.

Lindholm LH, Calberg B. Blood pressure drugs and cancer: much ado about nothing? *Lancet Oncol* 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70271-0.

#### Valutazioni nazionali delle visite in Pronto Soccorso per eventi avversi emorragici correlati al trattamento con clopidogrel in associazione ad aspirina e al trattamento con warfarin

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

La terapia antiplastrinica duplice (DAT) con clopidogrel + aspirina rappresenta una strategia antitrombotica di riconosciuta efficacia, per la quale l'emorragia costituisce l'evento avverso più preoccupante. Al di fuori degli studi clinici, pochi dati pubblicati descrivono l'entità e la natura degli eventi avversi emorragici correlati alla DAT.

Questo studio ha valutato dati provenienti da un monitoraggio nazionale negli Stati Uniti per descrivere la frequenza, l'incidenza e la tipologia degli eventi avversi emorragici o di altri eventi correlati, attribuiti al trattamento con clopidogrel in associazione ad aspirina, osservati durante visite al Pronto Soccorso (PS). Per acquisire una conoscenza migliore dell'importanza e della portata di questo tipo di eventi avversi, i dati ottenuti sono stati confrontati con quelli osservati per warfarin, un farmaco che presenta un profilo simile per gli eventi avversi.

E' stato stimato il numero di eventi avversi per i pazienti trattati con DAT e per quelli in terapia con warfarin sulla base di informazioni ottenute dal progetto *National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance*, in un campione nazionale di 58 ospedali non-pediatrici negli Stati Uniti. Personale addestrato ha revisionato le cartelle cliniche di ogni visita in PS per identificare gli eventi avversi ai farmaci (ADE) diagnosticati dai medici e per riconoscere fino a due farmaci sospetti per ciascun ADE e qualsiasi farmaco concomitante riportato nel registro medico.

Per questa analisi, un caso di ADE è stato definito come una visita in PS di pazienti con età >17 anni, avvenuta tra gennaio 2006 e dicembre 2008, nella quale: 1) clopidogrel, aspirina o warfarin erano coinvolti nella visita in PS; 2) la visita in PS era il risultato di un'overdose non intenzionale di un farmaco antiplastrinico o anticoagulante (evidenziato da un'emorragia, un'anomalia della coagulazione o altri effetti tossici) o di un evento emorragico sviluppato in un paziente che riceveva un farmaco antiplastrinico o anticoagulante (es. una visita in PS dovuta ad una caduta o ad una lesione verificatasi durante terapia con un farmaco antiplastrinico o anticoagulante). Tutti i campi che contenevano informazioni sui farmaci sia sospetti che concomitanti sono stati valutati al fine di identificare le terapie con warfarin, clopidogrel o aspirina. I casi osservati in PS sono stati classificati come correlati a clopidogrel + aspirina se era documentato l'uso di entrambi i farmaci e non era documentato l'uso né di anticoagulanti (warfarin, eparina o eparina a basso peso molecolare) né di altri antiaggreganti (dipiridamolo o ticlopidina). I casi rilevati in PS sono stati considerati correlati a warfarin se questo era coinvolto nell'ADE e non era documentata l'assunzione né di altri farmaci anticoagulanti (eparina o eparina a basso peso molecolare) né di antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, dipiridamolo o ticlopidina).

Il numero di visite ambulatoriali nelle quale la terapia con clopidogrel + aspirina o con warfarin era stata prescritta o continuata è stato stimato sulla base di 2 surveys *cross sectional* nazionali di servizi di ambulatori di cure mediche: il National Ambulatory Medical Care Survey e il National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. Sono stati utilizzati i dati resi pubblici per il 2006-2007 per identificare le visite ambulatoriali nelle quali clopidogrel + aspirina o warfarin erano stati prescritti o continuati nei pazienti con età >17 anni.

Le stime nazionali delle visite in PS e delle visite di prescrizione ai pazienti ambulatoriali con i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati utilizzando la funzione SURVEYMEANS del programma SAS.

Per valutare il rischio di esiti selezionati (visita in PS per qualsiasi emorragia acuta; per epistassi; emorragie cutanee o altre emorragie minori; per le emorragie del tratto gastrointestinale e visite in PS con ospedalizzazione) associati alla terapia DAT relativamente al rischio associato all'uso di warfarin, la proporzione di visite in PS selezionate (per tutti gli eventi avversi correlati all'emorragia, quelli per emorragia acuta, o quelli per emorragia del tratto gastrointestinale) risultanti in ciascun esito specifico per DTA è stata suddivisa per la proporzione di visite per gli stessi esiti relativa al trattamento con warfarin. Un approccio simile è stato utilizzato per valutare il rischio relativo di ADE per visita ambulatoriale di prescrizione. Il numero annuale stimato di visite in PS per ADE è stato inizialmente diviso per il numero annuale stimato di visite nei pazienti ambulatoriali nei quali era stato prescritto clopidogrel in associazione ad aspirina o warfarin per ottenere il rischio stimato per ciascun gruppo di prescrizione. Questi rischi stimati sono stati poi

utilizzati per calcolare i rapporti di rischio di eventi emorragici associati a clopidogrel + aspirina in confronto a quelli di warfarin.

Dall'analisi dei database utilizzati in questo studio, sulla base di 384 casi osservati sono state stimate annualmente 7.654 (IC 95% 3.325-11.983) visite in PS correlate ad eventi avversi emorragici causati da DTA in confronto alle 60.575 (36.117-85.033) stimate per warfarin a partire dall'osservazione di 2.926 casi. L'età mediana era di 73 anni (range 27-100) per i pazienti trattati con DAT e 75 anni (range: 18-101) per quelli trattati con warfarin. Il numero delle visite in PS per eventi emorragici aumenta con l'età per entrambi i trattamenti.

Le visite in PS per eventi emorragici in pazienti trattati con DAT riguardavano quasi esclusivamente eventi emorragici acuti, mentre circa due terzi delle visite stimate per warfarin riguardavano lo stesso tipo di eventi. Le restanti visite per warfarin riguardavano anomalie di parametri di laboratorio (es. aumento dell'INR) senza sanguinamenti evidenti, valutazione di emorragie potenziali derivate da lesioni meccaniche (caduta, impatto) in pazienti in terapia con warfarin (26,7%) od effetti tossici diversi del farmaco (5,7%).

Per DAT e warfarin la gran parte delle visite in PS per emorragia acuta era rappresentata da epistassi, emorragie cutanee ed eventi emorragici minori (59,4%; 44,8%-74,0% versus 54,3%; 48,6%-60,0%, rispettivamente; RR 1,09; 0,81-1,38).

Solo 17 casi tra gli eventi acuti associati a DAT hanno richiesto ospedalizzazione, mentre i ricoveri legati ad eventi emorragici da warfarin sono stati il 19,8% (14,0-25,6).

Considerando esclusivamente le visite per emorragia acuta, il rischio di emorragie del tratto gastrointestinale era superiore nominalmente per DAT, anche se la differenza non era statisticamente significativa (RR 1,34; 0,70-1,98), con un rischio di ospedalizzazione simile per i due gruppi (RR 1,02; 0,81-1,23).

Dopo aggiustamento in base alla frequenza di prescrizione, la percentuale stimata di visite in PS per eventi avversi correlati all'emorragia era approssimativamente 3 volte più elevata nei pazienti trattati con warfarin rispetto a quelli trattati con DAT (3,7 versus 1,2 visite in PS per 1000 visite di prescrizione ambulatoriale). Queste stime si traducono in un RR di 0,34 (0,10-0,57) molto favorevole per la DAT rispetto a warfarin.

I risultati di questo studio indicano che il rischio emorragico per la DAT (clopidogrel + aspirina) è sostanziale e suggeriscono la necessità di gestire questo rischio con la vigilanza.

La frequenza elevata di emorragie minori con la DAT evidenzia l'importanza di compiere sforzi mirati all'educazione, all'individuazione precoce e al riconoscimento di questo tipo di eventi da parte del paziente per ottimizzarne l'adesione alla terapia.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** clopidogrel + aspirina, eventi avversi emorragici, survey in pronto soccorso.

#### **Riferimento bibliografico**

Shebab N et al. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. Arch Intern Med 2010;170:1926-33.

**Fattori di rischio per patologie del tratto gastrointestinale superiore correlate all'uso di FANS: uno studio prospettico a lungo termine su 34.701 pazienti affetti da artrosi**

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Le patologie del tratto gastrointestinale (GI) superiore, quali sanguinamento e ulcera, così come i sintomi (es. dispepsia), risultano significativamente aumentati con l'uso dei FANS tradizionali.

Questi effetti collaterali hanno delle importanti implicazioni cliniche in termini di qualità della vita, morbilità e mortalità e sono responsabili di un aumento dell'utilizzo di risorse sanitarie, quali test diagnostici, visite mediche, ospedalizzazione e medicalizzazione.

Alcuni studi osservazionali hanno valutato il rischio di sviluppare patologie del tratto GI superiore in seguito all'uso di FANS, ma finora nessuno di essi ha considerato l'impiego nella reale pratica clinica con particolare attenzione all'uso concomitante di aspirina a basse dosi o di inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI) ed in nessun caso è stato tenuto conto dei fattori di rischio per lo sviluppo di dispepsia in seguito all'uso di FANS.

Obiettivo del presente studio è stato quello di condurre un'analisi dei fattori di rischio delle patologie del tratto GI superiore e valutare la sospensione della terapia con FANS dovuta alla comparsa di dispepsia, partendo dai dati provenienti dal Programma Medal (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term*), un RCT in doppio cieco che ha confrontato l'inibitore selettivo della COX-2 etoricoxib e il FANS tradizionale diclofenac, coinvolgendo 34.701 pazienti affetti da artrosi e trattati per un periodo medio di 18 mesi.

Il Programma Medal della durata di 4 anni (giugno 2002-maggio 2006) è stato condotto in 1.380 siti di 46 paesi ed è stato disegnato allo scopo di raggruppare i dati di 3 RCT in doppio cieco: lo studio Medal, lo studio EDGE (*Etoricoxib vs Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness*) e lo studio EDGE II.

Nel Programma sono stati arruolati pazienti di età  $\geq 50$  anni, affetti da osteoartrosi del ginocchio, dell'anca, della mano o della colonna vertebrale o da artrite reumatoide nel caso in cui la loro condizione ha richiesto un trattamento cronico con FANS.

I primi 4.333 pazienti con osteoartrosi e tutti i pazienti affetti da artrite reumatoide nello studio MEDAL sono stati randomizzati a 90 mg/die di etoricoxib o 75 mg/BID di diclofenac. I restanti pazienti affetti da osteoartrosi, arruolati successivamente sempre nello studio MEDAL, hanno ricevuto 60 mg/die di etoricoxib (la dose attualmente raccomandata per il trattamento dell'osteoartrosi) oppure diclofenac 75 mg/BID.

Negli studi EDGE ed EDGE II, i pazienti sono stati trattati rispettivamente con etoricoxib 90 mg/die oppure con diclofenac 50 mg/TID (studio EDGE) o diclofenac 75 mg/BID (studio EDGE II).

L'uso di aspirina a basse dosi ( $\leq 100$  mg/die) è stato raccomandato in pazienti affetti da diabete e da patologie cardiovascolari, cerebrovascolari e delle arterie periferiche.

L'uso di farmaci in co-terapia (quali misoprostolo o PPI) è stato consigliato in pazienti ad alto rischio di patologie a carico del tratto GI superiore (età  $\geq 65$  anni, precedente storia di ulcera GI o di emorragia, uso concomitante di corticosteroidi, anticoagulanti o antiaggreganti).

Per ciascun paziente sono stati previsti: una visita di controllo ogni 4 mesi e, tra una visita e l'altra, dei colloqui telefonici precedentemente pianificati. La compliance al trattamento è stata valutata mediante il conteggio delle pillole da assumere.

Gli *end point* dello studio sono stati la valutazione dei potenziali fattori di rischio per patologie del tratto GI superiore (sanguinamento, perforazione, ostruzione o ulcera), degli eventi con complicanze (perforazione, ostruzione, sanguinamento) e delle sospensioni del trattamento dovute a dispepsia.

Nell'ambito del Programma MEDAL sono stati arruolati 34.701 pazienti (23.504 nello studio Medal, 7.111 nello studio EDGE e 4.086 nello studio EDGE II), di cui 24.913 (71,8%) affetti da osteoartrosi e 9.787 (28,2%) da artrite reumatoide.

Le caratteristiche al basale sono risultate confrontabili in entrambi i gruppi di trattamento: il 41% dei pazienti era  $\geq 65$  anni, il 7% aveva una storia precedente di disturbi del tratto GI superiore, il 35% era in trattamento con aspirina a basse dosi, il 17% con corticosteroidi per via sistemica e il 39% con PPI. La durata media di trattamento è stata di 18 mesi con un picco massimo di 40 mesi.

Patologie a livello del tratto GI superiore si sono manifestate in 422 pazienti; il tasso di etoricoxib e diclofenac è stato rispettivamente 0,67 e 0,97 per 100 anni-paziente (HR 0,69; IC 95% 0,57-0,83). Gli eventi complicati del tratto GI superiore si sono manifestati in 160 pazienti e non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi trattati con etoricoxib rispetto a quelli trattati con diclofenac (0,30 versus 0,32 eventi per 100 anni-paziente; 0,91; 0,67-1,24).

L'età  $\geq 65$  anni (2,25; 1,84-2,76 per tutti gli eventi; 4,09, 2,82-5,92 per le complicanze), la presenza di precedenti patologie a livello del tratto GI superiore (2,57; 1,94-3,39 e 3,23; 2,09-5,00) e l'uso di basse dosi di aspirina (2,34; 1,87-2,92 e 3,41; 2,33-5,00) al basale hanno mostrato di incrementare il rischio relativo degli eventi totali al tratto GI superiore di circa 2 volte e mezzo ed il rischio relativo di eventi complicati di circa 3-4 volte.

L'uso di corticosteroidi per via sistemica al basale ha incrementato di circa 2 volte il rischio relativo sia degli eventi totali che degli eventi con complicanze (1,85; 1,41-2,43 e 2,09; 1,29-3,38).

La dispepsia e le patologie cardiovascolari aterosclerotiche hanno mostrato un incremento significativo del rischio relativo  $< 50\%$  negli eventi generali, ma non negli eventi complicati.

L'uso di PPI al basale è stato associato a una diminuzione di poco superiore ad un terzo del rischio relativo di eventi clinici complessivi e ad un decremento di poco più del 50% degli eventi complicati.

Relativamente alla valutazione dei quattro principali fattori di rischio (età  $\geq 65$  anni, precedenti patologie a carico del tratto GI superiore, uso di aspirina a basse dosi e di corticosteroidi per via sistemica), il tasso di eventi sembrava aumentare per entrambi i gruppi di trattamento (etoricoxib e diclofenac).

La sospensione della terapia causata da dispepsia si è manifestata in 751 pazienti e il tasso è stato significativamente più basso con etoricoxib che con diclofenac (1,25 per 100 anni-paziente versus 1,69 per 100 anni-paziente; HR 0,75; 0,65-0,87).

Precedenti casi di dispepsia (1,78; 1,44-2,00) e precedenti patologie a carico del tratto GI superiore (1,78; 1,40-2,27) rappresentano i due predittori più forti, associati ad un incremento dell'80% circa del rischio relativo nello sviluppo di dispepsia che ha portato alla sospensione del trattamento.

L'età  $\geq 65$  anni (1,35; 1,16-1,57) è stata anche associata ad un modesto incremento (35%) del rischio relativo. Il rischio risulta diminuito negli uomini (riduzione del 28%) e nei pazienti già trattati al basale con FANS e con corticosteroidi per via sistemica (riduzione di circa il 20%).

Lo studio presenta alcuni limiti quali: impossibilità di dimostrare una significativa associazione tra complicanze delle vie GI superiori e patologie cardiovascolari, nonostante il tasso più elevato di tali complicazioni in pazienti con patologie cardiovascolari, ed una frequenza di patologie del tratto GI superiore molto più bassa rispetto ad altri studi condotti in precedenza, con differenze del rischio assoluto tra i gruppi in trattamento più ridotte e valori di NNT più elevati.

Età ( $\geq 65$  anni), precedenti patologie a carico del tratto gastrointestinale superiore ed uso di aspirina a basse dosi rappresentano dei fattori chiave nell'identificazione di pazienti che dovrebbero evitare i FANS o adottare delle strategie di gestione allo scopo di ridurre gli eventi del tratto gastrointestinale superiore FANS-correlati.

Precedenti casi di dispepsia o di patologie del tratto gastrointestinale superiore ed età  $\geq 65$  anni sono fattori predittivi dello sviluppo di una dispepsia sufficientemente grave da richiedere la sospensione del trattamento con FANS.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato da Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, NJ. Tutti gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** dispepsia, FANS, studio prospettico a lungo termine.

**Riferimento bibliografico**

Laine L et al. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long term prospective study of 34701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1240-8.

**Uso di metformina e mortalità in pazienti diabetici con aterotrombosi**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Le patologie cardiovascolari sono frequenti nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e rappresentano una delle più comuni cause di morte. Nonostante sia stato compiuto un notevole progresso nell'ambito della medicina preventiva, l'eccesso di mortalità nella popolazione diabetica rimane rilevante.

I risultati dello *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (*N Engl J Med* 2008; 359:1577-89), nel quale la metformina rappresentava il trattamento di prima linea per i pazienti in sovrappeso con nuova diagnosi di diabete, hanno mostrato una riduzione della mortalità dopo trattamento a lungo termine con il farmaco. Ad oggi, non è stato ancora esaminato il profilo rischio/beneficio della metformina nella prevenzione cardiovascolare secondaria.

In questo studio è stato valutato se l'uso di metformina fosse associato ad una differenza nella mortalità dei pazienti affetti da aterotrombosi inclusi nel registro internazionale REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*).

Nel periodo compreso tra il 1° dicembre 2003 ed il 31 dicembre 2004, sono stati arruolati i pazienti ambulatoriali consecutivi di età  $\geq 45$  anni con diagnosi definitiva di patologie coronariche, cerebrovascolari o arteriopatie periferiche oppure con almeno 3 fattori di rischio per malattie aterotrombotiche, che si sono presentati presso 5.587 studi di medicina generale dislocati in 44 diversi paesi. Alle visite di follow-up a 24 mesi dall'arruolamento, sono stati raccolti i dati dei pazienti riguardanti esiti clinici, procedure vascolari, situazione lavorativa, peso, abitudine al fumo e terapie farmacologiche concomitanti.

I pazienti sono stati definiti in sovrappeso se il BMI era compreso tra 25 e 29, oppure obesi se il BMI era  $\geq 30$ . Il diabete è stato determinato sulla base dell'uso di farmaci antidiabetici.

Nella presente analisi sono stati inclusi soltanto i dati basali e di follow-up a 2 anni di pazienti diabetici con storia di arteriopatìa.

La misura di esito principale era rappresentata dalla mortalità da tutte le cause. Sono stati inoltre valutati i casi di decesso da cause cardiovascolari ed il primo evento che si è verificato tra morte, infarto miocardico o stroke, associato a metformina. Le cause di mortalità cardiovascolare hanno incluso stroke, infarto miocardico, embolia polmonare, insufficienza cardiaca, infarto viscerale o degli arti, qualsiasi caso di morte improvvisa (salvo conferma autoptica di altre cause del decesso), qualsiasi caso di decesso a seguito di interventi e procedure vascolari od amputazioni (ad esclusione dei casi relativi a traumi o neoplasie) e qualsiasi altro decesso, non certamente attribuibile a cause non vascolari o emorragie.

Su 68.375 pazienti arruolati nel registro REACH, 20.768 erano affetti da diabete mellito sintomatico (diagnosi di patologia arteriosa al basale). Di questi, 19.691 (94,9%) avevano i dati di follow-up ed hanno rappresentato la popolazione dello studio. I pazienti sono stati suddivisi sulla base dell'impiego di metformina. Il tempo medio di follow-up è stato di 20,8 mesi negli utilizzatori di metformina e di 20,9 mesi nei non utilizzatori ( $P = 0,09$ ).

Considerando le caratteristiche al basale, i trattati con il farmaco erano più giovani (67,1 versus 69,2 anni;  $P < 0,001$ ) e maggiormente in sovrappeso/obesi (79,2% versus 72,4%;  $P < 0,001$ ) rispetto ai non trattati, mentre il controllo glicemico risultava lievemente peggiore negli utilizzatori di metformina (138 [114-171] mg/dL versus 131 [109-163] mg/dL;  $P < 0,001$ ).



Al termine del periodo di follow-up, sono stati registrati 1.270 decessi (6,4%) e 823 morti da cause cardiovascolari (4,2%). I tassi di mortalità corrispondevano a 6,3% (IC 95% 5,2%-7,4%) nei trattati con metformina ed a 9,8% (8,4%-11,2%) nei non trattati. L'impiego di metformina era correlato ad una riduzione della mortalità da tutte le cause, dopo aggiustamento per i fattori di rischio associati a mortalità e *propensity score* (*Hazard Ratio* - HR 0,76; 0,65-0,89; P <0,001). Con l'uso del farmaco, sono stati inoltre osservati tassi inferiori di mortalità, infarto miocardico e stroke (0,88; 0,79-0,89; P = 0,04) ed una ridotta mortalità cardiovascolare (0,79; 0,65-0,96; P = 0,02).

L'associazione con la riduzione della mortalità era consistente nei vari sottogruppi, in particolare nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca congestizia (0,69; 0,54-0,90; P=0,006), nei soggetti di età >65 anni (0,77; 0,62-0,95; P=0,02) e nei pazienti con clearance della creatinina stimata da 30 a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,64; 0,48-0,86; P=0,003).

I dati del registro osservazionale REACH indicano che l'uso della metformina in prevenzione secondaria è associato ad una riduzione del 24% della mortalità da tutte le cause dopo due anni di follow-up. I risultati sono stati confermati anche in alcuni specifici sottogruppi di pazienti.

Lo studio presenta diversi limiti a causa dell'assenza di alcuni dati all'interno del registro utilizzato, quali l'esposizione alla metformina o la durata della patologia diabetica, oltre che le informazioni sull'emoglobina glicata, dato più attendibile della glicemia a digiuno.

Gli eventi clinici non sono stati validati, ma soltanto registrati ed alcuni fattori di confondimento non possono essere del tutto esclusi.

Come per altri studi osservazionali, bisogna porre cautela nell'estrapolare i risultati ad altre popolazioni. Al fine di confermare i dati ottenuti, sarebbe necessario quindi effettuare uno studio metodologicamente più efficace come un trial clinico controllato.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalle aziende Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb e dalla *Waksman Foundation of Japan*. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche. Le analisi sono state condotte in maniera indipendente dagli sponsor.

**Parole chiave:** metformina, prevenzione secondaria, studio osservazionale.

#### Riferimento Bibliografico

Ronan Roussel et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med. 2010;170:1892-9.

### Sicurezza ed efficacia del trattamento a lungo termine con statine per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica ed aumentati valori di enzimi epatici: un'analisi *post hoc* dello studio GREACE (*Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation*)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Il trattamento a lungo termine con statine riduce la frequenza di eventi cardiovascolari, tuttavia il profilo di tollerabilità e di efficacia di tali farmaci nei pazienti che presentano valori aumentati di enzimi epatici è oggetto di controversie.

Al fine di chiarire gli effetti delle statine in questo sottogruppo di pazienti, è stata realizzata un'analisi *post hoc* della studio GREACE.

Lo studio GREACE è uno studio prospettico, randomizzato in aperto, con analisi di tipo *intention to treat*, condotto su 1.600 pazienti affetti da malattia coronarica ((78% maschi, età <75 anni, con

concentrazioni sieriche di colesterolo LDL  $>2,6$  mmol/L e di trigliceridi  $<4,5$  mmol/L) rivoltisi all'unità di aterosclerosi dell'Ospedale Universitario Hippokraton (Thessaloniki, Grecia). Attraverso un sistema computerizzato, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con statine (880 pazienti) o al trattamento basato su cambiamento dello stile di vita, dieta povera di grassi, perdita di peso, esercizio fisico e uso di farmaci, compresi gli ipolipemizzanti (720 pazienti).

L'obiettivo primario dell'analisi *post hoc* è stato valutare la riduzione del rischio di un primo evento cardiovascolare (mortalità da tutte le cause, mortalità e morbilità [infarto del miocardio non fatale, rivascolarizzazione, angina instabile e insufficienza cardiaca congestizia] per malattia coronarica o stroke), osservato tra i pazienti che presentavano valori epatici alterati (definiti come concentrazioni sieriche di AST o ALT fino a 3 volte il limite superiore del range di normalità) trattati con statine, rispetto ai non trattati.

La riduzione del rischio è stata anche confrontata con la riduzione del rischio osservato tra i pazienti trattati e non trattati con statine che presentavano valori epatici nella norma.

L'obiettivo secondario è stato valutare gli effetti delle statine sui valori epatici e sulla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) in pazienti con alterazione dei test epatici.

Tra i 1.600 pazienti arruolati, 437 presentavano un aumento da lieve a moderato dei valori di AST o ALT fino a 3 volte il limite superiore del range di normalità, potenzialmente associato a steatosi epatica non alcolica. Di questi, 227 erano in trattamento con statine (principalmente atorvastatina 24 mg/die) e 210 non erano trattati; 396 (91%) presentavano sindrome metabolica o diabete mellito. Tra i pazienti che presentavano valori epatici normali, 653 erano in trattamento con statine e 510 non lo erano.

Tra i pazienti con valori epatici aumentati, un numero minore di soggetti trattati con statine ha presentato un evento cardiovascolare ( $n=22$ , 10%; 3,2 eventi per 100 anni-paziente) rispetto ai non trattati ( $n=63$ , 30%; 10,0 eventi per 100 anni-paziente; riduzione del rischio relativo 68%,  $p<0,0001$ ).

Tra i pazienti con valori epatici normali, 90 (14%) trattati con statine hanno manifestato un evento cardiovascolare (4,6 per 100 anni-paziente) versus 117 (23%) non trattati con statine (7,6 per 100 anni-paziente, riduzione del rischio relativo 39%,  $p<0,001$ ).

Pertanto il beneficio apportato dal trattamento con statine è stato superiore tra i pazienti con valori epatici alterati rispetto a quelli con valori normali ( $p=0,0074$ ).

Relativamente agli effetti delle statine sui valori degli enzimi epatici, degli 880 pazienti trattati con statine, 10 presentavano valori di AST e ALT  $>3$  volte il limite superiore del range di normalità. In 3 di questi pazienti i valori si sono normalizzati riducendo la dose di atorvastatina da 80 mg/die (in due pazienti) e 40 mg/die (in un paziente) a 10 mg/die. Solo sette pazienti ( $<1\%$ ) hanno interrotto lo studio per l'aumento degli enzimi epatici, considerato correlato all'uso delle statine.

Dei 227 pazienti con valori aumentati di AST, ALT o GGT è stata osservata una riduzione dei valori epatici durante il trattamento ( $p<0,0001$ ), mentre tra i 210 non trattati si è osservato un ulteriore aumento della concentrazione degli enzimi epatici.

La stima della eGFR è risultata superiore nei pazienti trattati con statine rispetto ai non trattati ( $p<0,0001$ ).

I risultati di questa analisi *post hoc* (che comunque ha coinvolto un numero limitato di pazienti) dimostrano che il trattamento con statine è ben tollerato e riduce il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti che presentano un aumento da lieve a moderato dei valori di AST o ALT.

Rimane tuttavia da stabilire se questo profilo rischio/beneficio rimanga favorevole anche nei pazienti con valori più elevati dei test di funzionalità epatica.

In un commento all'articolo, si sottolinea come, per la prima volta, venga evidenziato un effetto benefico delle statine nella riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con valori epatici aumentati, che dovrà tuttavia essere confermato da ulteriori studi che includano pazienti con valori di ALT più elevati.

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** statine, alterazioni epatiche, analisi *post hoc*.

#### Riferimenti bibliografici

Athyros VG et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-22.

Bader T. Liver tests are irrelevant when prescribing statins. *Lancet* 2010; 376: 1882-3.

### Effetti delle vitamine del gruppo B e degli acidi grassi omega 3 sulle malattie cardiovascolari: i risultati dello studio SU.FOL.OM3 (*Supplémentation en Folates et Omega-3*)

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Diversi studi su larga scala hanno esaminato gli effetti della supplementazione con vitamine del gruppo B sulle malattie cardiovascolari, ma nessuno ha riportato effetti significativi sul rischio di queste malattie. Studi osservazionali hanno riportato un'associazione inversa tra malattie cardiovascolari ed assunzione o concentrazioni plasmatiche di acidi grassi omega 3 (soprattutto acido docosaesaenoico e eicosapentanoico), suggerendo che la supplementazione con acidi grassi omega 3 possa esercitare effetti protettivi sulle malattie cardiovascolari.

Lo scopo dello studio SU.FOL.OM3 è stato quello di verificare se la supplementazione con vitamine del gruppo B o acidi grassi omega 3, o entrambi, possa prevenire eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con una storia di cardiopatia ischemica o stroke.

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha valutato gli effetti separati e combinati della supplementazione dietetica giornaliera con vitamine del gruppo B e acidi grassi omega 3 per la prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Il reclutamento è avvenuto in 257 centri francesi, attraverso una rete di 417 cardiologi, neurologi ed altri medici.

Sono stati esaminati gli effetti di un'integrazione alimentare giornaliera di 5-metiltetraidrofolato (560 µg), vitamina B-6 (3 mg) e B-12 (20 µg) rispetto al placebo, e un integratore contenente acidi grassi polinsaturi omega 3 (600 mg di acido eicosapentanoico e docosaesaenoico in rapporto di 2:1) rispetto al placebo.

Sono stati inclusi uomini e donne di 45-80 anni che avevano avuto un evento coronarico acuto o di ischemia cerebrale nei 12 mesi precedenti la randomizzazione. Un evento coronarico è stato definito come infarto miocardico o sindrome coronarica acuta. Un evento ischemico cerebrale acuto è stato definito come un evento cerebrovascolare ischemico diagnosticato in base a criteri clinici confermati dalla tomografia computerizzata o dalla risonanza magnetica ed ad un Rankin score  $\leq 3$  al momento dell'inserimento nello studio.

I criteri di esclusione erano: età (<45 e >80 anni), diagnosi imprecise di malattie cardiovascolari, incapacità o indisponibilità ad aderire al trattamento in studio, presenza di malattie o trattamenti che avrebbero potuto interferire con il metabolismo di omocisteina o acidi grassi omega 3, in particolare

metotrexato per il trattamento di neoplasie o dell'artrite reumatoide ed insufficienza renale cronica (concentrazione della creatinina plasmatica >200 µmol/L o clearance della creatinina <40 ml/min).

I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere vitamine del gruppo B, acidi grassi omega 3, la loro associazione o placebo per entrambi i trattamenti. Il trattamento è stato somministrato in due capsule da prendere una volta al giorno.

Ogni 6 mesi è stato inviato un questionario ai partecipanti per raccogliere informazioni su eventi gravi, aderenza al trattamento, presenza di fattori di rischio cardiovascolare ed effetti avversi. Una visita non obbligatoria era prevista una volta l'anno.

L'*end point* primario è stato il primo evento cardiovascolare maggiore, (infarto miocardico non fatale, stroke ischemico o morte per malattie cardiovascolari [infarto miocardico fatale, stroke, morte improvvisa, dissezione aortica, insufficienza cardiaca o altri eventi fatali di natura cardiovascolare]).

Gli *end point* secondari comprendevano: sindrome coronarica acuta senza infarto miocardico, rianimazione da morte improvvisa, intervento di bypass coronarico, angioplastica coronarica, insufficienza cardiaca, aritmie ventricolari, aritmie sopraventricolari, cardiocirurgia di qualsiasi tipo, attacco ischemico transitorio, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, angioplastica o chirurgia della carotide, chirurgia arteriosa periferica o angioplastica, qualsiasi procedura vascolare e mortalità da tutte le cause.

Tra il 1° febbraio 2003 ed il 1° giugno 2007, sono stati reclutati 2.501 pazienti (1.987 uomini e 514 donne); l'età media dei partecipanti era 60,9±8,8 anni per gli uomini e 63,2±9,7 anni per le donne; 1150 (46%) pazienti avevano avuto un precedente infarto miocardico, 713 (28%) una sindrome coronarica acuta senza infarto e 638 (26%) uno stroke ischemico.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei quattro trattamenti: vitamine del gruppo B (n=622), acidi grassi omega 3 (n=633), vitamine del gruppo B e acidi grassi omega 3 (n=620) o doppio placebo (n=626). Il *follow-up* medio è stato di 4,7 anni, con un totale di 10.656 anni-persona. Tutti i partecipanti hanno completato il trattamento previsto il 1° luglio 2009.

Nel gruppo assegnato al trattamento con vitamine B è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina del 19% rispetto al placebo, ma non sono stati riscontrati effetti significativi sugli eventi vascolari maggiori (75 versus 82 pazienti; HR 0,90; IC 95% 0,66-1,23; p=0,50). Non sono state riscontrate differenze significative in merito agli altri eventi cardiovascolari, anche se l'integrazione con vitamine del gruppo B è stata associata ad una mortalità da cause cardiovascolari più elevata, ma non statisticamente significativa (1,81; 0,95-3,47; p=0,07) e ad un rischio significativamente più elevato di mortalità da tutte le cause (1,55; 1,07-2,25; p=0,02).

L'assegnazione all'integrazione con acidi grassi omega 3 ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di acidi grassi omega 3 del 37% rispetto al placebo, ma non ha avuto alcun effetto significativo sugli eventi vascolari maggiori (81 versus 76 pazienti, HR 1,08; 0,79-1,47; p=0,64), né sugli *end point* secondari.

I punti di forza dello studio sono i seguenti: il trial è stato effettuato in Francia, un paese senza obbligo di aggiungere gli alimenti con acido folico ed in cui non vi è un impiego diffuso di integratori di acido folico, fattori che possono avere complicato molti altri studi sulla supplementazione con vitamina B per la prevenzione di patologie vascolari; nessuno degli studi precedenti aveva valutato gli effetti di 5-metiltetrafolato, che è più simile al composto naturale acido 5-metiltetraidrofolico e ha dimostrato essere efficace quanto l'acido folico, ma senza il potenziale svantaggio di mascheramento dell'anemia da deficienza di vitamina B-12.

Tuttavia, lo studio ha incluso un numero relativamente modesto di partecipanti ed ha avuto una durata relativamente breve per garantire una potenza statistica adeguata a rilevare gli effetti sugli eventi vascolari maggiori. In particolare, il numero osservato di eventi vascolari maggiori è stato del

15% inferiore alle previsioni, incidendo negativamente nell'individuare una differenza statistica del 10% negli eventi vascolari maggiori. Di conseguenza, non è possibile escludere che la durata della supplementazione, il *follow-up* e le dosi utilizzate per vitamine B ed acidi grassi omega 3 siano stati insufficienti.

Questo studio non supporta l'uso di routine di integratori alimentari che contengono vitamine del gruppo B o acidi grassi omega 3 per la prevenzione delle malattie cardiovascolari in persone con una storia di cardiopatia ischemica o stroke ischemico, almeno quando l'integrazione è introdotta dopo la fase acuta dell'evento iniziale.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da French Ministry of Research, Ministry of Health, Sodexo, Candia, Unilever, Danone, Roche Laboratory, Merck EPROVA GS e Pierre Fabre Laboratory.

**Parole chiave:** vitamina B, acidi grassi omega 3, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Galan P et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273 doi:10.1136/bmj.c6273.

### Uso di inibitori di pompa protonica nelle prime fasi della gravidanza e rischio di difetti congeniti

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Nel primo trimestre di gravidanza è frequente l'insorgenza di sintomi da reflusso gastroesofageo, per il cui trattamento spesso vengono prescritti gli inibitori di pompa protonica (*proton-pump inhibitors*, PPI). Tuttavia, i dati sulla sicurezza di questa classe di farmaci durante la gravidanza sono piuttosto limitati.

Anche se gli studi condotti sugli animali non hanno dimostrato un effetto teratogeno, la Food and Drug Administration ha classificato l'omeprazolo in categoria C (studi sugli animali hanno evidenziato un rischio per il feto, ma non sono disponibili dati adeguati sugli esseri umani) in quanto, se somministrato a dosi elevate, si possono verificare effetti tossici sull'embrione e sul feto degli animali da esperimento. Gli altri PPI sono classificati in categoria B (studi sugli animali non hanno evidenziato un rischio per il feto, ma non sono disponibili dati adeguati sugli esseri umani).

Per valutare la possibile associazione tra uso di PPI all'inizio della gravidanza e difetti congeniti maggiori, è stato condotto uno studio di coorte basato su un registro nazionale.

Tramite il *Medical Birth Register*, è stata identificata una coorte di bambini nati vivi in Danimarca tra il 1° gennaio 1996 e il 30 settembre 2008. La data del concepimento è stata calcolata sottraendo l'età gestazionale dalla data di nascita. Nei casi in cui non era disponibile l'età gestazionale (0,9%), è stato calcolato un periodo di 280 giorni.

Tramite il *Prescription Drug Register*, sono state ottenute le informazioni relative a tutte le prescrizioni di PPI dispensate alle donne inserite nella coorte a partire da 4 settimane prima della data del concepimento fino al parto.

I casi di difetti congeniti sono stati identificati tramite il *National Patient Register* nel periodo compreso tra gennaio 1996 e marzo 2009. I difetti congeniti maggiori sono stati definiti secondo la classificazione EUROCAT (una rete europea per la sorveglianza delle anomalie congenite). Sono stati esclusi i casi con diagnosi di disordini genetici, aberrazioni cromosomiche e difetti congeniti minori.

Nella coorte sono stati inclusi 840.968 nati vivi, di cui 21.985 (2,6%) con un difetto congenito maggiore diagnosticato nel primo anno di vita. La prevalenza d'uso dei PPI durante la gravidanza aumentava nel tempo e l'omeprazolo rappresentava il PPI maggiormente prescritto.

Su 5.082 casi di esposizione a PPI tra le 4 settimane precedenti il concepimento e la fine del primo trimestre, nel 3,4% dei neonati era presente un difetto congenito maggiore rispetto al 2,6% dei non esposti (POR [prevalence odds ratio] grezzo 1,31; IC 95% 1,12-1,53; dopo aggiustamento, POR 1,23; 1,05-1,44).

Su 3.651 casi esposti a PPI nel primo trimestre di gravidanza (la principale finestra temporale di esposizione), nel 3,2% dei neonati era presente un difetto congenito maggiore rispetto al 2,6% dei non esposti, anche se l'associazione non era statisticamente significativa (POR aggiustato 1,10; 0,91-1,34). Nella prole delle donne esposte a PPI entro le 4 settimane precedenti il concepimento era presente un aumento statisticamente significativo del rischio di sviluppare difetti congeniti (1,39; 1,10-1,76).

Analizzando i singoli PPI, non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa con il rischio di difetti congeniti maggiori. Il lansoprazolo era l'unico PPI per cui l'esposizione nelle 4 settimane precedenti il concepimento era associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio, mentre il numero di donne esposte a rabeprazolo era molto piccolo.

Nelle analisi secondarie dei sottogruppi dei difetti congeniti maggiori secondo l'*Organ System Class* non è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei difetti congeniti nella prole delle donne esposte a PPI nel primo trimestre, anche se l'esposizione entro le 4 settimane precedenti il concepimento è risultata associata ad aumento del rischio di difetti cardiaci e del tratto urinario.

Le analisi *post hoc* ristrette all'omeprazolo non hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa con i sottogruppi di difetti congeniti in qualsiasi finestra temporale di esposizione. Nelle analisi *post hoc* dei 10 difetti specifici maggiori più frequenti non è stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa con l'esposizione durante il primo trimestre a tutti i PPI o all'omeprazolo nello specifico. Tuttavia, queste analisi si basavano su un piccolo numero di casi.

Per determinare l'affidabilità di questi risultati, sono state effettuate ulteriori analisi. Sono state condotte analisi prespecificate dei dati relativi alle donne esposte a PPI entro le 4 settimane precedenti il concepimento, tenendo conto delle relative DDD (*daily defined doses*). Nei casi in cui il numero di prescrizioni di PPI non era tale da poter continuare l'esposizione oltre il concepimento, la prole presentava un aumento del rischio di difetti congeniti maggiori (POR aggiustato 1,53; 1,22-1,92), mentre nei casi in cui, in base al numero di prescrizioni ricevute, l'esposizione poteva continuare anche nel primo trimestre, non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa (1,12; 0,94-1,35).

Nel periodo di massima suscettibilità agli agenti teratogeni (3-8 settimane dopo il concepimento), l'associazione tra esposizione a PPI e difetti congeniti maggiori non è risultata statisticamente significativa. Tale associazione non è stata riscontrata neanche quando nell'analisi sono stati inclusi l'indice di massa corporea e il consumo di alcool come covariate, né quando l'analisi è stata ristretta alle donne che hanno ricevuto una prescrizione di PPI sia prima del concepimento sia durante il primo trimestre, né quando è stata ristretta alle donne che hanno utilizzato PPI solo nel primo trimestre.

Inoltre, la stima del rischio di difetti congeniti, associati ad esposizione a PPI in qualsiasi momento nelle 12 settimane precedenti il concepimento, non è risultata diversa da quella osservata in seguito all'esposizione nelle 4 settimane precedenti il concepimento.

Nello studio non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra esposizione ad inibitori di pompa protonica nel primo trimestre di gravidanza e rischio di difetti congeniti

maggiori.

Come sottolinea l'editoriale di accompagnamento, nonostante l'ampia dimensione di questa coorte, lo studio non ha sufficiente potere statistico per prendere in considerazione i rischi di difetti congeniti specifici in relazione ai singoli PPI. Inoltre, nel database mancano informazioni relative a potenziali variabili, come le indicazioni e l'esposizione a farmaci da banco, in particolare i supplementi di acido folico assunti nel periodo immediatamente prima e dopo il concepimento.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Danish Medical Research Council e Lundbeck Foundation.

**Parole chiave:** inibitori di pompa protonica, difetti congeniti, studio di coorte.

#### Riferimenti bibliografici

Pasternak B et al. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010; 363: 2114-23.

Mitchell AA. Proton-pump inhibitors and birth defects - some reassurance, but more needed. *N Engl J Med* 2010; 363: 2161-3.

#### Variabilità nell'uso degli antibiotici negli ospedali pediatrici

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

L'abuso di antibiotici promuove l'emergere e l'espansione di organismi antibiotico-resistenti che causano infezioni con un significativo impatto su morbilità e mortalità dei pazienti. L'*Infectious Disease Society of America* ha preso provvedimenti per contrastare l'epidemia di infezioni antibiotico-resistenti ed ha pubblicato linee guida per lo sviluppo di programmi istituzionali atti a migliorare la gestione degli antibiotici. Supportate da molte organizzazioni professionali, inclusa la *Pediatric Infectious Diseases Society*, l'obiettivo primario di queste linee guida è quello di ottimizzare gli *outcome* clinici e ridurre la tossicità e la resistenza associate all'eccessivo uso di questi farmaci.

Per stabilire i punti di riferimento di un programma sulla gestione degli antibiotici per i bambini ospedalizzati, si è effettuato un confronto sulle modalità d'uso di questi farmaci da parte di strutture equivalenti al fine di identificare importanti target che consentano un'ottimizzazione del loro utilizzo.

E' stato condotto uno studio di coorte retrospettivo in 556.692 pazienti pediatrici ospedalizzati utilizzando il *Pediatric Health Information System* (PHIS), un database amministrativo della *Child Health Corporation of America*, contenente dati relativi a bambini ricoverati in >40 ospedali pediatrici americani.

Sono stati inclusi tutti i pazienti dimessi dai 40 ospedali inclusi nel PHIS per cui erano noti, dalla farmacia, i dati relativi agli antibiotici dal 1° gennaio 2008 al 31 dicembre 2008.

Il database PHIS contiene informazioni dettagliate per ogni paziente ospedalizzato, incluse quelle demografiche, relative alla diagnosi, alle cure e ai test di laboratorio. Le variabili relative all'ente hanno incluso la posizione geografica, il censimento giornaliero medio e il numero di letti presenti. Le variabili relative al paziente, identificate per ogni ospedalizzazione, sono state l'età (0-287 giorni, 30-364 giorni, 1-4 anni, 5-11 anni e 12-17 anni), il sesso, l'etnia e le disposizioni alla dimissione. Erano anche disponibili dati sulla durata della degenza ospedaliera e sul *Case Mix Index* (CMI), un surrogato ampiamente utilizzato come misura della severità della malattia e del rischio di morte.

In questo studio l'uso di antibiotici è stato definito dall'esistenza di dati di fatturazione ospedaliera per ogni antibiotico ad uso sistemico. Sono stati considerati antibiotici ad ampio spettro vancomicina, cefipima, piperacillina/tazobactam, ticarcillina/clavulanato, carbapenemi (imipenem, meropenem, ertapenem), fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina) e linezolid. Sebbene la classificazione degli antibiotici in base all'ampiezza del loro spettro d'azione sia soggettiva e di conseguenza ragionevolmente discussa, l'intento degli autori è stato quello di identificare i farmaci più comunemente usati per trattare i pazienti in condizioni critiche e per trattare le infezioni antibiotico-resistenti. Le variabili dipendenti hanno incluso la prescrizione relativa ad ogni agente antibiotico per uso sistemico o ad ampio spettro e il numero di giorni in cui il paziente ha ricevuto un antibiotico qualsiasi o ad ampio spettro.

Complessivamente, il 60% dei bambini ospedalizzati ha ricevuto almeno 1 dose di antibiotico e, in media, gli antibiotici sono stati somministrati a 468 per 1000 giorni-paziente. Gli antibiotici sono stati ordinati per almeno il 90% dei pazienti sottoposti a chirurgia, procedura di introduzione di un catetere venoso centrale, prolungata ventilazione o una degenza ospedaliera superiore ai 14 giorni. Gli antibiotici ad ampio spettro sono stati i prescelti per i pazienti ricoverati in terapia intensiva, sottoposti a ventilazione prolungata o a procedura di inserimento di un catetere venoso centrale, con lunga degenza e ricoverati presso una struttura ad alto CMI.

Per confrontare l'uso degli antibiotici tra le varie strutture ospedaliere sono state utilizzate due differenti misure di aggiustamento.

Nel primo caso è stato considerato il numero di bambini a cui è stato prescritto un antibiotico in qualunque momento della degenza, ottenendo un risultato sull'uso di antibiotici che variava dal 38 al 72% delle ospedalizzazioni. Secondo questo dato, i bambini ricoverati in un ospedale appartenente al più alto quartile avevano, in media, una probabilità del 27% più elevata di ricevere un antibiotico rispetto a quelli ammessi in un ospedale appartenente al quartile più basso. In secondo luogo, aggiustando per le variabili relative alla persona e all'ente è stato calcolato il numero “aggiustato” di giorni in cui i bambini sono stati esposti ad un antibiotico, ottenendo un risultato che varia da 368 a 601 per 1000 giorni-paziente. Secondo questo dato i bambini ricoverati nelle strutture appartenenti al più alto quartile avevano il 25% in più di probabilità di ricevere un antibiotico rispetto a quelli ospedalizzati nelle strutture relative al più basso quartile.

E' risultata esserci, inoltre, una correlazione positiva tra l'uso complessivo di antibiotici e i giorni di durata della terapia quindi, in generale, gli ospedali che esponevano un maggior numero di pazienti ad antibiotici esponevano i loro pazienti anche ad un numero maggiore di giorni di terapia.

Quando le analisi sono state ripetute per considerare l'esposizione ad antibiotici ad ampio spettro, si sono ottenuti risultati simili. C'era inoltre una correlazione positiva tra il numero di bambini a cui era prescritto un qualsiasi antibiotico e il numero di quelli a cui è stato somministrato un antibiotico ad ampio spettro, ciò indica quindi che, in generale, le strutture che prescrivevano più antibiotici erano anche quelle che usavano maggiormente antibiotici ad ampio spettro (informazione non coerente con la spiegazione che una maggior esposizione ad antibiotici era compensata con la scelta di farmaci a ristretto spettro d'azione).

Questo studio è il primo che confronta l'uso degli antibiotici tra differenti ospedali pediatrici.

Sebbene non sorprendente, una variabilità così profonda desta preoccupazione poiché, se si mantenesse anche dopo normalizzazione per differenze nella severità della patologie e complessità del paziente, alcuni bambini potrebbero subire un trattamento non adeguato e quindi essere a rischio di inefficacia di terapia, mentre altri, a causa di un uso eccessivo di questi farmaci, potrebbero sviluppare resistenza o effetti avversi.

Tra i limiti dello studio c'è la non generalizzabilità del database PHIS, la possibilità di una sovrastima della reale incidenza di infezioni severe o complicate e di imprecisioni riguardo le informazioni contenute nel database. Inoltre, poiché i dati sull'uso degli antibiotici derivavano dalle



prescrizioni, la classificazione dei bambini per cui i farmaci sono stati prescritti, ma non somministrati, potrebbe non essere corretta.

In questo studio, la maggioranza dei pazienti ricoverati in ospedali pediatrici era sottoposta a trattamento con antibiotici e l'uso di questi farmaci variava molto tra strutture differenti. Stabilire dei punti di riferimento per l'uso degli antibiotici sarà utile al fine di trattare correttamente i bambini con infezioni riconosciute o presunte.

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** antibiotici, ospedali pediatrici, studio di coorte retrospettivo.

**Riferimento bibliografico**

Gerber J. S. et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics* 2010; 126: 1067-73.

**Effetto di rivastigmina in aggiunta alla terapia convenzionale con aloperidolo su durata del delirium e mortalità in pazienti critici: i risultati di un RCT**

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Il *delirium* è una sindrome neuropsichiatria acuta, caratterizzata da disturbi dell'attenzione ed alterazioni delle funzioni cognitive, molto comune nei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva, in cui si associa ad aumentato rischio di complicanze, prolungamento della degenza e mortalità. I farmaci antipsicotici e le benzodiazepine sono diventati i farmaci d'elezione nel trattamento del *delirium* in pazienti critici, sebbene siano scarse le evidenze a supporto.

Il *delirium* potrebbe essere associato ad un'alterata neurotrasmissione colinergica e viene trattato con successo con inibitori delle colinesterasi, come la rivastigmina, indicata anche per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer, della demenza nel morbo di Parkinson e della demenza a corpi di Lewy\*.

Basandosi sull'ipotesi che l'introduzione di rivastigmina in uno schema terapeutico convenzionale possa ridurre la durata del *delirium* in pazienti critici ricoverati in unità di terapia intensiva, è stato condotto, in 6 ospedali olandesi, un RCT verso placebo multicentrico in doppio cieco (periodo novembre 2008-gennaio 2010).

I criteri di inclusione sono stati: età  $\geq 18$  anni, ricovero in unità di terapia intensiva per almeno 48 ore, punteggio positivo alla scala CAM-ICU (per identificare l'insorgenza di *delirium*).

I criteri di esclusione sono stati: gravidanza o allattamento, impossibilità a ricevere farmaci per via enterale, terapia dialitica in atto, insufficienza epatica con encefalopatia epatica, allergia nota alla rivastigmina, blocco atrioventricolare di II o III grado o bradicardia con instabilità emodinamica, in assenza di pacemaker funzionante.

L'*outcome* primario era rappresentato dalla durata del *delirium* durante il ricovero ospedaliero (nell'unità di terapia intensiva ed in altri reparti).

Gli *outcome* secondari sono stati: percentuale dei giorni d'immobilizzazione, auto-rimozione da parte del paziente dei cateteri posizionati, severità del *delirium*, uso di farmaci psicoattivi, durata complessiva della degenza, dose totale di farmaco assunta dal paziente, numero di giorni di partecipazione allo studio e mortalità durante il trattamento ed a 90 giorni.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rivastigmina o placebo ev: 1,5 mg a 1-3 giorni dall'ingresso, 3 mg a 4-6 giorni, 4,5 mg a 7-9 giorni e 6 mg per i giorni successivi; nei pazienti con malattia di Alzheimer la dose veniva incrementata ogni 3 giorni anziché 2.

La completa remissione della sintomatologia o la dimissione portava alla sospensione graduale della terapia entro 3 giorni. Se comparivano effetti collaterali, la posologia del farmaco veniva ridotta fino alla scomparsa dell'evento avverso, nel caso in cui gli effetti si fossero protratti per più di 3 giorni, si provvedeva alla sospensione del farmaco.

I pazienti seguivano anche lo schema terapeutico convenzionale: i pazienti >70 anni 1 mg di aloperidolo ev 3 volte/die, quelli ≤69 anni 2,5 mg ev 3 volte/die, a cui si associava 1 mg di lorazepam ev la sera. In caso di agitazione severa persistente, si poteva aumentare il dosaggio dei farmaci sopra citati o sedare il paziente con propofol o midazolam.

Le informazioni raccolte precedentemente alla somministrazione della prima dose sono state: funzioni cognitive prima dell'evento acuto, Charlson comorbidity index, presenza di handicap visivi o uditivi, utilizzo di alcool, fumo o droghe, pregresse diagnosi psichiatriche, APACHE II score (per classificare la gravità della malattia), uso di farmaci prima dell'ingresso in unità di terapia intensiva (benzodiazepine, antipsicotici, analgesici).

Durante il trattamento e fino a 3 giorni dopo il termine, ogni paziente è stato valutato quotidianamente tramite la somministrazione delle scale RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) e CAM-ICU, durante la degenza in terapia intensiva, della scala CAM, se trasferiti in altri reparti, del punteggio SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) ed il calcolo del DSI (gravità del *delirium*). Nei pazienti sopravvissuti è stato effettuato un controllo telefonico a 90 giorni dall'inclusione nello studio.

Sono stati arruolati 109 pazienti, 55 dei quali randomizzati a rivastigmina (42 hanno raggiunto gli *end point* previsti e solo 36 hanno completato il follow-up a 90 giorni); i rimanenti 54 sono stati assegnati al gruppo placebo (46 hanno raggiunto gli *end point* previsti e solo 39 hanno completato il follow-up a 90 giorni).

Lo studio è stato interrotto precocemente perché è stato osservato un aumento della mortalità nei pazienti con rivastigmina (n=12, 22%), rispetto a placebo (n=4, 8%; p=0,07). L'HR per la mortalità a 90 giorni associato a rivastigmina è stato 1,58 (IC 95% 0,74-3,37).

Il punteggio SOFA è risultato simile nel gruppo della rivastigmina (6,6, DS 2,9) ed in quello placebo (6,3, DS 2,8), a 5 giorni dall'inclusione nello studio.

La durata del *delirium*, invece, è risultata maggiore nel gruppo randomizzato a rivastigmina (5,0 giorni, IQR 2,7-14,2) rispetto al placebo (3,0 giorni, IQR 1,0-9,3; p=0,06).

La durata del *delirium* è risultata molto più marcata nei pazienti che hanno assunto rivastigmina (HR 0,72; 0,44-1,17), nonostante la scala RASS ed il calcolo del DSI fossero simili nei due gruppi; inoltre l'impiego di aloperidolo, lorazepam e propofol, la permanenza in terapia intensiva e la durata del coma sono stati maggiori con rivastigmina rispetto a placebo.

Gli autori rilevano una eterogeneità delle cause di morte durante il trattamento con rivastigmina. L'ipotesi che la randomizzazione abbia distribuito pazienti più gravi nel gruppo con rivastigmina rispetto a quello con placebo non si accorda però con la rilevazione che non ci sono differenze di età, comorbidità e di gravità della patologia tra i due gruppi. I pazienti che hanno ricevuto rivastigmina potrebbero aver assunto, in media, dosi più elevate di benzodiazepine, con maggior probabilità di sviluppare uno stato comatoso, prolungare la durata del *delirium* e della degenza ed aumentare la mortalità; tuttavia, dopo aggiustamento per dosi di propofol e lorazepam, la rivastigmina continuava ad essere associata ad un aumento della durata del *delirium* e della mortalità.

Gli inibitori delle colinesterasi sono menzionati come possibilità terapeutica in alcune linee guida per la gestione del *delirium*. Tale uso è supportato da una serie di casi clinici, ma non da trial che ne indagano l'impiego nella profilassi e nel trattamento del *delirium*.

La rivastigmina non diminuisce la durata del *delirium* e può aumentare la mortalità in pazienti

critici. Non se ne raccomanda l'uso nel trattamento del *delirium* in unità di terapia intensiva.

In un commento allo studio si sottolineano due aspetti che vanno analizzati in particolare: in primo luogo, nonostante l'attenzione scientifica riservi maggior considerazione per i lavori in grado di dimostrare la superiorità terapeutica di un farmaco, conclusioni come quella a cui sono giunti gli autori del lavoro sopra citato sono altrettanto importanti, perché ci riportano al principio fondamentale del "primum non nocere". Inoltre, questi risultati ribadiscono la necessità di studi accurati sull'approccio terapeutico da riservare al *delirium*.

*\*In Italia rivastigmina è indicata per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave e per il trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.*

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato da ZonMw, Netherlands Brain Foundation e Novartis. Uno degli autori ha ricevuto finanziamenti da: Netherlands Society of Psychiatry, Netherlands Society of Intensive Care, Health Care Inspectorate ed Academic Medical Centre, University of Amsterdam.

**Parole chiave:** rivastigmina, delirium, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

van Eijk MMJ et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1829-37.

Skrobik Y. Delirium treatment: an unmet challenge. *Lancet* 2010; 376: 1805-6.

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

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



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

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

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

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

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

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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