



Newsletter numero 101 del 14.05.2012

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

Sommario

- Impatto sulla pratica prescrittiva del *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)*: un'analisi dei dati del Missouri (USA)
- Le statine, ma non l'aspirina, riducono il rischio trombotico misurato in base alla produzione di trombina nei pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari: lo studio RATIONAL (*aspiRin stAtins or boTh for the reductIon of thrOmbin geNeration in diAbetic people*)
- L'analogo del GLP-1 (*glucagone-like peptide 1*) in associazione con insulina riduce l'HbA1c e il peso corporeo, con un basso rischio di ipoglicemia ed alta soddisfazione al trattamento
- Differenti effetti di nebulolo e metoprololo sull'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e sulla sensibilità insulinica nella sindrome metabolica
- Esposizione prenatale a metamfetamina e problemi di comportamento infantile all'età di 3 e 5 anni
- Somministrazione transrettale di indometacina per la prevenzione della pancreatite post Colangio-Pancreatografia Retrograda Endoscopica (CPRE)
- Trattamento in combinazione convenzionale vs trattamento biotecnologico in pazienti affetti da artrite reumatoide recentemente diagnosticata e refrattaria al metotrexate: un *follow-up* di 2 anni dello studio clinico Swefot, un trial randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli
- Effetti dell'assunzione regolare di aspirina sull'incidenza a lungo termine di cancro e metastasi: un confronto sistematico dei dati derivanti da studi osservazionali e studi clinici randomizzati
- Rivalutazione dell'efficacia della metformina nel trattamento del diabete di tipo 2: meta-analisi di *trial* randomizzati controllati

Impatto sulla pratica prescrittiva del *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)*: un'analisi dei dati del Missouri (USA)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Le scoperte clinicamente importanti potrebbero impiegare anni per avere una qualche ricaduta sulla pratica clinica. Lo studio CATIE, un trial di efficacia multifase, è stato progettato per migliorare l'impiego degli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia.

Per approfondire l'impatto di questo studio si è cercato di capire gli effetti della pubblicazione dei suoi risultati sulla pratica prescrittiva dei medici che hanno avuto in cura pazienti schizofrenici.

Sono stati analizzati i dati ricavati dal *Missouri's fee-for-service Medicaid administrative claims database* entro tre periodi, prima o dopo la pubblicazione di ciascuno dei tre articoli relativi allo studio CATIE: *periodo 1*: settembre 2004-agosto 2006: Lieberman et al., *NEJM* 2005; 353:1209-1223, pubblicato a settembre 2005; *periodo 2*: dicembre 2005-novembre 2007: Rosenheck et al., *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 2080-2089, pubblicato a dicembre 2006; *periodo 3*: aprile 2005-marzo 2007: McEvoy et al., *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 600-610, pubblicato ad aprile 2006. Questo database contiene le informazioni mediche, quelle di utilizzazione dei farmaci e quelle di spesa relative a tutti gli individui che usufruiscono del *fee-for-service Medicaid* (circa 1,4 milioni). Sono stati analizzati i dati dei pazienti affetti da schizofrenia, riguardanti il risperidone, l'olanzapina, lo ziprasidone, la quetiapina, l'aripiprazolo, la perfenazina e la clozapina. Sono stati esclusi i dati dei pazienti con disordine schizoaffettivo o disordine schizofreniforme. Inoltre, sono state escluse le forme iniettabili dei farmaci e le associazioni. Infine, sono stati analizzati i dati relativi a tutti i prescrittori e, separatamente, quelli degli psichiatri e dei non-psichiatri. Le frequenze delle prescrizioni sono state confrontate tramite test χ^2 ; i cambiamenti sono stati ritenuti significativi per $p < 0,05$.

Nel database sono stati identificati 51.459 pazienti con diagnosi di disordini schizofrenici (codice ICD-9: 295). Da questi, sono stati esclusi 30.219 pazienti con diagnosi di disordine schizoaffettivo (295.7) o di disordine schizofreniforme (295.4) e 2.483 pazienti privi di qualsiasi segnalazione per l'impiego di farmaci tra il 1 gennaio 2004 e il 31 dicembre 2009. Pertanto, nello studio sono stati inclusi 18.757 pazienti.

Periodo 1. I primi risultati di CATIE, pubblicati a settembre 2005, indicano che l'antipsicotico di prima generazione perfenazina ha una *effectiveness*, misurata come tempo alla sospensione da tutte le cause, equivalente a quella di ciascun antipsicotico di seconda generazione con il quale è stata confrontata, ad eccezione dell'olanzapina. Le prescrizioni relative al periodo settembre 2004-agosto 2005 hanno riguardato 13.381 pazienti (6.816 fatte da psichiatri e 12.718 da non-psichiatri); quelle relative al periodo settembre 2005-agosto 2006, 13.046 pazienti (6.413 e 12.252). È significativamente diminuita la frequenza di prescrizione del risperidone (da 22,7% a 21,0%; $p = 0,0007$) e dell'olanzapina (da 18,7% a 14,9%; $p < 0,0001$), mentre è aumentata quella dell'aripiprazolo (da 9,7% a 11,6%; $p < 0,0001$); non è cambiata quella della quetiapina (da 18,8% a 18,3%), dello ziprasidone (da 5,7% a 5,7%), della clozapina (da 2,5% a 2,6%) e della perfenazina (da 0,4% a 0,5%). Inoltre, è significativamente diminuita la frequenza di prescrizione da parte sia degli psichiatri sia dei non-psichiatri dell'olanzapina (rispettivamente, da 18,6% a 15,0%; $p < 0,0001$ e da 13,4% a 10,1%, $p < 0,0001$) e da parte dei non-psichiatri del risperidone (da 14,9% a 13,5%, $p = 0,001$). È significativamente aumentata la frequenza di prescrizioni da parte sia degli psichiatri sia dei non-psichiatri dell'aripiprazolo (da 13,1% a 15,7%; $p < 0,0001$ e da 4,9% a 6,0%; $p = 0,0004$) e da parte degli psichiatri della perfenazina (da 0,3% a 0,7%; $p = 0,002$).

Periodo 2. L'articolo pubblicato a dicembre 2006 evidenzia il fatto che se la perfenazina fosse il farmaco inizialmente prescritto per iniziare il programma di trattamento di pazienti non al primo episodio di schizofrenia e già in precedenza trattati, la terapia sarebbe meno costosa e generalmente equivalente in termini di *effectiveness* a quella con antipsicotici di seconda generazione. Le prescrizioni relative al periodo dicembre 2005-novembre 2006 hanno riguardato 12.835 pazienti (6.152 fatte da psichiatri e 12.026 da non-psichiatri); quelle relative al periodo dicembre 2006-novembre 2007, 12.336 pazienti (5.834 e 11.643). È significativamente diminuita la frequenza di prescrizione del risperidone (da 20,5% a 18,4%; $p < 0,0001$), dell'olanzapina (da 13,7% a 10,7%; $p < 0,0001$) e dello ziprasidone (da 5,7% a

5,0%; $p = 0,02$), mentre non è cambiata quella della quetiapina (da 17,5% a 16,8%), dell'aripirazolo (da 11,6% a 11,7%), della clozapina (da 2,7% a 2,4%) e della perfenazina (da 0,6% a 0,6%). Inoltre, è significativamente diminuita la frequenza di prescrizioni da parte sia degli psichiatri sia dei non-psichiatri del risperidone (rispettivamente, da 23,5% a 21,8%, $p = 0,03$; da 12,9% a 11,7%, $p = 0,002$) e dell'olanzapina (da 14,1% a 12,7%; $p = 0,02$; da 9,0% a 6,6%, $p < 0,0001$).

Periodo 3. L'articolo pubblicato ad aprile 2006 dimostra che rispetto all'olanzapina, alla quetiapina o al risperidone, la clozapina ha una *effectiveness* superiore, in termini di tempo alla sospensione per inadeguata risposta terapeutica in pazienti che non hanno risposto a un precedente tentativo con uno di questi antipsicotici di seconda generazione. Le prescrizioni relative al periodo aprile 2005-marzo 2006 hanno riguardato 13.330 pazienti (6.728 fatte da psichiatri e 12.600 da non-psichiatri); quelle relative al periodo aprile 2006-marzo 2007, 11.874 pazienti (5.580 e 11.133). È significativamente diminuita la frequenza di prescrizione del risperidone (da 21,8% a 18,3%; $p < 0,0001$), della quetiapina (da 19,1% a 16,1%; $p < 0,0001$), dell'olanzapina (da 16,6% a 11,0%; $p < 0,0001$) e dello ziprasidone (da 5,8% a 5,3%; $p = 0,04$); è significativamente aumentata quella della perfenazina (da 0,5% a 0,7%; $p = 0,02$); non è cambiata quella dell'aripirazolo (da 11,0% a 11,5%) e della clozapina (da 2,6% a 2,4%). Inoltre, è significativamente diminuita la frequenza di prescrizione da parte sia degli psichiatri sia dei non-psichiatri della quetiapina (rispettivamente, da 22,9% a 20,6%, $p = 0,003$ e da 12,4% a 9,8%; $p < 0,0001$) e dell'olanzapina (da 16,7% a 13,0%; $p < 0,0001$ e da 11,3% a 6,8%; $p < 0,0001$) e la frequenza di prescrizione da parte dei non-psichiatri del risperidone (da 14,3% a 10,9%; $p < 0,0001$) e della clozapina (da 1,3% a 1,0%; $p = 0,01$). È significativamente aumentata la frequenza di prescrizione da parte degli psichiatri dell'aripirazolo (da 14,5% a 16,6%; $p = 0,002$) e della perfenazina (da 0,6% a 1,1%; $p = 0,001$).

I risultati dimostrano che la pubblicazione dei risultati dello studio CATIE ha avuto un effetto lieve, ma statisticamente significativo sulle abitudini prescrittive degli psichiatri (non degli altri medici). Tuttavia, i maggiori cambiamenti osservati nel comportamento prescrittivo sono stati in gran parte non correlati allo studio.

L'insieme di questi risultati supporta l'ipotesi che le scelte dei farmaci da prescrivere siano state motivate soprattutto dal fatto di evitare i rischi a lungo-termine, piuttosto che dai vantaggi a breve-termine. Infatti, sebbene l'olanzapina sia risultata più efficace degli altri farmaci valutati nello studio CATIE, la sua prescrizione è diminuita, coerentemente con l'associato rischio a lungo-termine di diabete e di sindrome metabolica. La prescrizione della clozapina non è aumentata, coerentemente con il rischio a breve-termine di agranulocitosi e a lungo-termine di aumento ponderale, di diabete e di sindrome metabolica. La prescrizione della perfenazina è aumentata, ma in misura ridotta, coerentemente con il timore dei medici nei confronti dei sintomi extrapiramidali evocati dagli antipsicotici di prima generazione. Inoltre, è possibile che la bassa frequenza di prescrizione di questo farmaco sia stata influenzata dal fatto che essa è spesso prescritta assieme ad anticolinergici per prevenire/interrompere la distonia acuta e gli effetti avversi parkinsoniani e perché il suo impiego si associa a un maggior rischio, rispetto agli antipsicotici di seconda generazione, di discinesia tardiva e di sintomi extrapiramidali. Pertanto i medici potrebbero aver deciso di scegliere i farmaci da prescrivere in base alla loro esperienza nel trattamento di pazienti schizofrenici. La valutazione dell'insieme degli effetti ha dominato il processo decisionale e il comportamento prescrittivo. Lo studio ha un punto di forza nell'ampiezza del campione statistico, mentre i limiti risiedono nella possibilità che i risultati siano specifici della popolazione afferente al *Missouri Medicaid's program* e nella ridotta estensione temporale degli intervalli esaminati: è possibile che gli effetti di CATIE possano essere maggiori analizzando dati entro intervalli temporali più ampi.

Parole chiave: farmaci antipsicotici, frequenze di prescrizione, studio osservazionale

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di aver rapporti professionali con aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Berkowitz et al. The impact of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) on prescribing practices: an analysis of data from a large midwestern state. *J. Clin. Psychiatry*. 2011 Dec 13. [Epub ahead of print].

Le statine, ma non l'aspirina, riducono il rischio trombotico misurato in base alla produzione di trombina nei pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari: lo studio RATIONAL (*aspIRin stAtins or boTh for the reductIon of thrOmbin geNeration in diAbetic people*)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Il diabete di tipo II aumenta da due a tre volte il rischio di eventi cardiovascolari, tuttavia vi sono solo scarse evidenze che supportano l'efficacia di una strategia preventiva nei pazienti diabetici. L'uso sistematico di aspirina, statine o di entrambi i farmaci nei pazienti diabetici senza precedenti eventi cardiovascolari è infatti ancora oggetto di discussione nella comunità scientifica.

Stabilire gli effetti di una terapia con aspirina o statine sul rischio trombotico, misurato in base alla curva di produzione di trombina (TG) nei pazienti con diabete di tipo II e senza eventi cardiovascolari pregressi.

Il trial RATIONAL è uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione in cieco, 2x2 fattoriale, condotto presso strutture ospedaliere pubbliche e private di Buenos Aires, Argentina.

I criteri di inclusione sono stati: età >50 anni; diagnosi di diabete di tipo II, secondo i criteri standard, da almeno un anno dall'inizio dello studio; uso di ipoglicemizzanti orali o insulina da almeno un anno; assenza di eventi cardiovascolari precedenti e nessun trattamento con aspirina o statine per almeno un anno dalla randomizzazione.

I principali criteri di esclusione sono stati: uso corrente di aspirina o di altri farmaci antiaggreganti, compresa assunzione sporadica di FANS; storia di eventi cardiovascolari o qualsiasi condizione emorragica nota; eventi vascolari con o senza ospedalizzazione; elettrocardiogramma anormale suggestivo di malattia cardiaca; blocco di branca sinistro.

Tutti i pazienti sono stati randomizzati a ricevere aspirina 100 mg/die, atorvastatina 40 mg/die, aspirina 100 mg/die più atorvastatina 40 mg/die o nessun trattamento.

L'obiettivo dello studio è stato valutare dopo 8-10 settimane di trattamento l'effetto dell'aspirina e dell'atorvastatina sul TG, misurato attraverso un trombogramma calibrato automatizzato.

Prima di iniziare il trattamento, per ciascun paziente arruolato sono state raccolti i dati clinici, demografici e biochimici ed è stato misurato il TG. Gli esami biochimici e la misurazione del TG sono stati ripetuti dopo un minimo di 8 ed un massimo di 10 settimane di trattamento.

In particolare, sono stati misurati i picchi di TG usando come agonista soluzione salina, acido arachidonico, fattore tissutale, ADP. Infine è stato misurato il *lag-time* (LT), ovvero il tempo tra l'inizio del saggio e l'inizio della generazione di trombina.

Tra il 26 agosto 2009 e il 1 settembre 2010 sono stati randomizzati 30 pazienti; 7 sono stati randomizzati nel gruppo aspirina, 8 nel gruppo atorvastatina, 7 nel gruppo aspirina più atorvastatina, 8 nel gruppo di controllo. Nessun paziente è stato perso al *follow-up*, ma per quattro non è stato possibile misurare il TG. Al basale, non sono state misurate differenze significative tra i pazienti trattati ed i controlli in termini di parametri clinici, biochimici, metabolici e infiammatori. Anche i livelli di TG sono risultati simili tra i due gruppi. Non sono state riscontrate interazioni tra statina e aspirina. Al termine dello studio, i pazienti assegnati al gruppo aspirina non hanno manifestato valori di TG significativamente diversi rispetto ai controlli (121,51 ±81,83 vs 116,85±67,66 rispettivamente per aspirina e gruppo controllo; p = 0,716). Il *lag-time* tendeva ad aumentare nel gruppo trattato con aspirina, seppure in modo non significativo (8,72±2,27 vs 7,06±1,79; p = 0,055).

Al contrario, l'atorvastatina ha ridotto i livelli di TG; tale riduzione è stata statisticamente significativa quando il saggio è stato effettuato con soluzione salina (85,09±55,34 nmol vs 153,26±75,55 nmol rispettivamente per atorvastatina e gruppo controllo; p = 0,018) e con

ADP ($118,49 \pm 54,09$ vs $180,31 \pm 77,40$; $p = 0,042$); al contrario la riduzione del TG ha raggiunto la significatività quando il saggio è stato effettuato con fattore tissutale e acido arachidonico, rispettivamente. Come per il gruppo trattato con aspirina, anche nei trattati con atorvastatina l'LT tendeva ad aumentare ($8,73 \pm 2,11$ vs $7,06 \pm 1,97$; $p = 0,053$).

I risultati di questo studio dimostrano che non l'aspirina, ma le statine riducono il rischio di eventi trombotici nei pazienti affetti da diabete mellito.

La somministrazione di aspirina nei pazienti diabetici è ancora controversa. L'aspirina offre modesti benefici nella riduzione degli eventi cardiovascolari non ad esito fatale, mentre non ne è stata dimostrata l'efficacia nel prevenire gli eventi ad esito fatale, e determina un aumento statisticamente e clinicamente importante degli eventi emorragici.

Nella pratica clinica i medici sono riluttanti a prescrivere aspirina in pazienti diabetici, anche perché ancora non sono disponibili i risultati di due ampi studi clinici che ne stanno testando gli effetti. Sebbene le ragioni per cui l'aspirina non mostri effetti benefici nei pazienti diabetici possa derivare dalla scarsa potenza dei trial o delle analisi per sottogruppo, un'altra possibilità è che i pazienti diabetici presentino resistenza all'aspirina. La scarsa responsività delle piastrine all'aspirina nei pazienti diabetici - ed in particolare l'inadeguata soppressione della sintesi del trombossano A_2 - può spiegare la scarsa protezione dagli eventi cardiovascolari. I risultati di questo studio sono in linea con quelli di studi precedenti, secondo i quali l'aspirina rappresenta una strategia terapeutica inefficace nel ridurre il rischio di eventi vascolari trombotici nei pazienti diabetici.

Il risultati dello studio dimostrano, invece, l'effetto antitrombotico delle statine che, secondo gli autori, sarebbe indipendente dall'azione ipolipemizzante, ma correlato, piuttosto, agli effetti antinfiammatori "pleiotropici" delle statine.

Questi risultati vanno interpretati con cautela e non è escluso, come sostengono gli stessi autori, che l'aspirina possa ridurre il rischio di trombosi attraverso meccanismi non correlati alla riduzione del TG. Sebbene il TG costituisca un una valida metodica per valutare molti aspetti del rischio di trombosi, esso rappresenta un *endpoint* fisiologico e non clinico. Inoltre, il TG non rientra nelle analisi di routine e ha una valenza soprattutto in ambito sperimentale. Infine, sebbene il TG sia stato associato al rischio di trombosi venosa, il suo ruolo nella trombosi arteriosa non è ancora stato ben stabilito.

Parole chiave: aspirina/statine, trombina, diabete

Riferimenti bibliografici:

Macchia A et al. Statins but Not Aspirin Reduce Thrombotic Risk Assessed by Thrombin Generation in Diabetic Patients without Cardiovascular Events: The RATIONAL Trial. PLoS One. 2012;7(3):e32894.

L'analogo del GLP-1 (*glucagone-like peptide 1*) in associazione con insulina riduce l'HbA1c e il peso corporeo, con un basso rischio di ipoglicemia ed alta soddisfazione al trattamento

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Gli analoghi del GLP-1 sono dei nuovi agenti antidiabetici associati a un miglioramento del compenso glicemico, a un basso rischio di ipoglicemie e a riduzione del peso corporeo quando usate in monoterapia o in associazione alla metformina. Tra gli analoghi del GLP-1 disponibili in commercio, liraglutide si è dimostrato avere migliore effetto sul controllo glicemico e minori effetti collaterali rispetto ad exenatide in diversi studi clinici randomizzati di controllo. Pazienti con scarso controllo glicemico e incremento di BMI (Body Mass Index) che sono in terapia con alte dosi di insulina sono generalmente difficili da trattare in maniera ottimale a causa dell'insulino-resistenza e dell'incremento di peso associato all'aumento delle dosi di insulina. I dati disponibili sugli analoghi del GLP-1 in pazienti che praticano una terapia insulinica sono limitati, nonostante exenatide e liraglutide siano utilizzate nella pratica clinica in associazione a diversi regimi insulinici. Da tali considerazioni nasce la necessità di valutare la sicurezza e

l'efficacia di queste terapie, per studiarne gli effetti addizionali sul controllo metabolico e il grado di soddisfazione al trattamento dei pazienti in terapia insulinica.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare gli effetti dell'aggiunta del trattamento con un analogo del GLP-1 all'insulina, sui livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c), sul peso corporeo e sul dosaggio di insulina. Sono stati inoltre considerati la soddisfazione al trattamento e il rischio di ipoglicemie.

Dal dicembre 2010 sono stati raccolti i dati di pazienti con diabete mellito di tipo 2 in cura presso 3 ospedali e un ambulatorio di cure primarie in Svezia. Exenatide è stato commercialmente disponibile in Svezia dal 2007 per cui i dati antecedenti sono stati esclusi. Le variabili di interesse sono state: HbA1c, peso corporeo, dosaggio di insulina, tipo di regime insulinico, uso di altri antidiabetici, fumo, tipo di analogo del GLP-1, data diagnosi di diabete e motivo dell'interruzione di una terapia combinata analogo GLP-1 e insulina. In accordo alle linee guida dell'American Diabetes Association l'ipoglicemia è stata definita: severa se è stato "un evento che richiede l'assistenza di un'altra persona che attivamente deve somministrare carboidrati, glucagone o mettere in atto azioni di rianimazione", documentata se è stato "un evento durante il quale i sintomi tipici dell'ipoglicemia sono accompagnati da glicemia <4,0 mmol/l", asintomatica se è stato "un evento non accompagnato da sintomi tipici di ipoglicemia ma con glicemia <4,0 mmol/l. Inoltre, è stata valutata la frequenza di glicemia <3,0 mmol/l. Sono stati registrati il numero di ipoglicemie severe dall'inizio del trattamento con analogo del GLP-1. Per registrare mensilmente i valori di glicemia <3,0 mmol/l e <4,0 mmol/l e i sintomi presentati durante gli episodi ipoglicemici sono stati utilizzati glucometri e i diari glicemici dei pazienti. La soddisfazione al trattamento e la frequenza di iper o ipoglicemie sono state valutate con il DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Tra il 2008 e il 2010 sono stati studiati 65 pazienti, dei quali 4 hanno interrotto il trattamento con analoghi del GLP-1 per eventi avversi: 2 per nausea, 1 per infarto del miocardio e 1 per sepsi epatica. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di ipoglicemia. La popolazione in studio presentava uno scarso controllo glicemico con una HbA1c media di 8,9% (82,4 mmol/l). I pazienti erano generalmente sovrappeso o obesi (BMI medio = 36,3 Kg/m²), e la dose di insulina praticata era alta (dose media: 91,1 unità). Un numero elevato di pazienti praticava iniezioni multiple giornaliere di insulina (54%) prima di iniziare il trattamento con analogo del GLP-1, e la maggior parte era anche in trattamento con metformina (74%). La durata media del diabete era 14 anni. Il tempo medio di follow-up è stato di 7 mesi. Durante il I follow-up, 40 pazienti sono stati trattati con liraglutide e 21 con exenatide. Dopo l'inizio del trattamento con l'analogo del GLP-1, diversi pazienti hanno modificato il proprio protocollo d'uso di insulina con la sola insulina basale e la proporzione di pazienti con tale regime terapeutico è aumentata dal 34 al 50%. La proporzione di pazienti con iniezioni multiple giornaliere di insulina è diminuita dal 54 al 25% dopo l'aggiunta di analogo del GLP-1, mentre i pazienti in terapia solo con insulina prandiale sono aumentati da 0 a 5%. La proporzione dei pazienti che utilizzava insuline premiscelate è diminuita da 11,5 a 5%. Nel totale della popolazione in studio, l'aggiunta di un analogo del GLP-1 è stata associata ad un miglioramento del compenso glicemico, riduzione del peso corporeo e della dose totale di insulina. Il decremento medio dell'HbA1c è stato 1,0% (10,5 mmol/mol) [(95% CI 0,6% (6,3 mmol/mol) -1,3% (13,6 mmol/mol)], $p < 0,001$, passando da una media di 8,9% (82,4 mmol/mol) a 7,9% (71,9 mmol/mol). Il decremento del peso corporeo medio è stato di 7,1 Kg (95% CI 6,5-10,9), passando da 111,1 a 104 Kg ($p < 0,001$). Dopo l'aggiunta dell'analogo del GLP-1, la terapia insulinica è stata interrotta in 5 pazienti e la dose media di insulina si è ridotta di 38,6 U (95% CI 30,8-50,6, $p < 0,001$), passando da 91,1 a 52,5 U. Trentanove pazienti (64%) erano trattati con insulina premiscelata o iniezioni multiple giornaliere al basale. In questo sottogruppo, l'HbA1c è diminuita da 9,1% (84,5 mmol/mol)[SD 1,4% (14,6 mmol/mol)], a 8,3% (76,1 mmol/mol)[SD 1,5% (15,7 mmol/mol)] ($p = 0,001$). Il decremento di peso è stato da 114,1 (24,2) a 106,5 Kg (23,4) ($p < 0,001$) e la dose di insulina è stata ridotta da 109,5 (52,8) a 62,5 U (45,7) ($p < 0,001$). Un'analisi *time-trend* è stata eseguita su 20 pazienti con un più lungo tempo di follow-up (38 settimane) per descrivere i cambiamenti in HbA1c, peso corporeo e dose di insulina. Rispetto al totale della coorte, HbA1c al momento dell'aggiunta dell'analogo del GLP-1 è risultata più bassa, con una media di 8,7% (80,3 mmol/mol)[SD 1,3 (13,6 mmol/mol)] mentre il peso corporeo medio e la dose media di insulina sono aumentate a

117,8 Kg (29,7) e 95,4 U (50,7), rispettivamente. Durante tutto il periodo di studio, la riduzione dell'HbA1c è stata consistente mentre il peso e la dose di insulina sono leggermente aumentate alla fine del periodo di follow-up. In questo gruppo, un solo paziente ha avuto un'ipoglicemia severa. Il numero medio di ipoglicemie asintomatiche per paziente e mese è stato riportato per l'ultimo mese (0,085 al di sotto di 4,0 mmol/l e 0 al di sotto di 3,0 mmol/l), e le ipoglicemie sintomatiche documentate (0,24 al di sotto di 4,0 mmol/l e 0,068 al di sotto di 3,0 mmol/l) sono state basse. Il DTSQs* ha mostrato un basso tasso di ipoglicemie attuali, 0,53 (scala 0-6), e DTSQc* ha mostrato che i pazienti hanno presentato minori ipoglicemie rispetto al loro regime terapeutico precedente, -0,96 (scala -3 a +3, $p < 0,001$). La soddisfazione al trattamento attuale era 31,3 punti (max 36) in DTSQs e in DTSQc era più alta rispetto al precedente regime terapeutico di 11,9 (scala -18 a 18 punti, $p < 0,001$).

Questo studio presenta alcuni limiti, in primo luogo il disegno osservazionale e la mancanza del gruppo di controllo. Secondo, è da considerare che l'aumento dell'attività fisica e i cambiamenti nelle abitudini alimentari dovuti all'entusiasmo per l'inizio di una nuova terapia potrebbero in parte spiegare gli effetti positivi osservati. Punto di forza è invece rappresentato dalla possibilità di poter documentare accuratamente gli episodi ipoglicemici durante l'ultimo mese attraverso l'utilizzo di glucometri e dei diari glicemici dei pazienti. Inoltre, i pazienti hanno valutato che i loro episodi glicemici erano più bassi che con l'insulina da sola, anche se questo dato va considerato con cautela. Un'ulteriore limitazione dello studio è rappresentata dalla breve durata media di 7 mesi.

In conclusione, a causa delle limitate opzioni di trattamento in pazienti in terapia insulinica con scarso controllo glicemico la combinazione della terapia insulinica con gli analoghi del GLP-1 dovrebbe essere ulteriormente valutati in studi clinici randomizzati.

L'aggiunta di analoghi del GLP-1 ad un regime terapeutico insulinico avanzato in pazienti con diabete di tipo 2 comporta una riduzione in HbA1c, peso corporeo e dose di insulina e rappresenta una valida opzione di trattamento con un basso rischio di ipoglicemia ed un'elevata soddisfazione al trattamento.

Parole chiave: analogo del GLP-1, diabete mellito di tipo 2, insulina, studio osservazionale.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di aver avuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici:

Lind M, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. Prim Care Diabetes. 2012 Apr;6(1):41-6.

Note

*DTSQ è costituito da 2 versioni, quella originale è DTSQs (status) e valuta la soddisfazione al trattamento attuale e gli eventi iper o ipoglicemici con una scala da 0-36, in cui i punteggi da 0 a 6 ne indicano una bassa frequenza. La versione modificata è DTSQc (change) che valuta la soddisfazione al trattamento e gli eventi iper o ipoglicemici in relazione alla terapia precedentemente praticata con una scala da -18 a 18. Un punteggio positivo indica un alto grado di soddisfazione con l'attuale trattamento, invece uno negativo indica un alto grado di soddisfazione con il trattamento precedente. Un punteggio negativo su una scala da -3 a 3 indica un minor numero di eventi iper o ipoglicemici con l'attuale trattamento, mentre un punteggio positivo ne indica un numero maggiore.

Differenti effetti di nebivololo e metoprololo sull'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e sulla sensibilità insulinica nella sindrome metabolica

A cura del Dott. Vincenzo Urso

L'insulino-resistenza e l'alterata fibrinolisi contribuiscono in maniera rilevante ad aumentare la mortalità cardiovascolare nel paziente con sindrome metabolica. L'aumento dei livelli ematici di inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1), principale inibitore fisiologico della fibrinolisi, è associato ad una maggiore incidenza di eventi trombotici cardiovascolari e rappresenta un marcatore di insulino-resistenza e sindrome metabolica.

Le varie categorie di farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione differiscono per il loro impatto sull'insulino sensibilità e/o sul meccanismo fibrinolitico. Per esempio, ACE inibitori e sartani hanno mostrato in diversi studi osservazionali una azione positiva sull'omeostasi glucidica e sul bilancio fibrinolitico, mentre i diuretici, spesso utilizzati in associazione con altri antipertensivi, possono compromettere l'omeostasi glucidica ed incrementare l'attività e la quantità di PAI-1. I β -bloccanti di prima generazione hanno lievi effetti sul sistema fibrinolitico ma sono capaci di peggiorare l'omeostasi glucidica. Nebivololo appartiene alla terza generazione di β -bloccanti e si è dimostrato capace di incrementare la biodisponibilità di ossido nitrico (NO) endogeno. Il NO riduce l'espressione di PAI-1 e migliora l'*uptake* muscolare del glucosio riducendo quindi la glicemia.

Sulla base del meccanismo d'azione di nebulolo, questo studio ha confrontato gli effetti di nebulolo sulla sensibilità insulinica e sul bilancio fibrinolitico rispetto ad un β -bloccante selettivo di prima generazione in soggetti con sindrome metabolica.

Sono stati arruolati nello studio 46 soggetti di età compresa tra i 18 e i 70 anni affetti da sindrome metabolica diagnosticata attraverso l'utilizzo dei criteri del *National Cholesterol Education Program*. I criteri di esclusione comprendevano: presenza di malattia cardiovascolare (oltre all'ipertensione arteriosa), renale, polmonare, endocrina (oltre all'insulino-resistenza e l'iperlipidemia) ed ematologica. Venivano inoltre esclusi i soggetti diabetici, definiti dalla presenza di glicemia a digiuno >126 mg/dL o che utilizzavano farmaci ipoglicemizzanti. Dopo l'esame obiettivo e la raccolta dell'anamnesi patologica, i soggetti effettuavano un periodo di *washout* di 3 settimane nel quale veniva sospesa qualsiasi terapia antipertensiva. Dopo il *washout*, i pazienti venivano trattati con placebo in singolo cieco per 21 giorni negli ultimi 3 dei quali i soggetti effettuavano una dieta controllata per il contenuto di nitrati. Il 20° giorno veniva raccolto un campione di urine delle 24 ore per la misurazione degli elettroliti e dei metaboliti del NO. Il giorno successivo, i pazienti si presentavano al centro di ricerca per eseguire la misurazione dei marcatori fibrinolitici ed essere sottoposti del test di tolleranza al glucosio intravenoso. Al primo giorno di studio, i pazienti venivano randomizzati in doppio cieco ai due trattamenti: nebulolo 5 mg o metoprololo 100 mg entrambi una volta/die per 12 settimane. Tali dosi sono state scelte in base a risultati di studi comparativi pubblicati che dimostravano un effetto antipertensivo equivalente dei due farmaci, mentre la randomizzazione veniva pianificata in base alla presenza o assenza di ipertensione ed in base all'appartenenza etnica del soggetto. I pazienti venivano poi visitati ambulatorialmente alle settimane 1, 2, 4, 6, 8, e 10, dopo l'inizio del trattamento con principio attivo, per il monitoraggio della pressione arteriosa e per la fornitura del farmaco. Dopo 12 settimane di trattamento, ai soggetti veniva somministrata nuovamente una dieta controllata per contenuto di nitrati, venivano controllate le urine delle 24 ore per contenuto di elettroliti e metaboliti del NO e venivano sottoposti ad un nuovo test di tolleranza al glucosio intravenoso. Dei 46 pazienti arruolati, tutti hanno completato lo studio. I due gruppi di trattamento presentavano caratteristiche simili tra i pazienti tranne per una maggiore età per i soggetti in trattamento con metoprololo. Dodici settimane di trattamento sia con metoprololo che con nebulolo hanno ridotto significativamente la pressione arteriosa sistolica e diastolica e la frequenza cardiaca ($p < 0,05$) e gli effetti emodinamici dei due farmaci erano simili. I valori di angiotensina I sono risultati: da $0,84 \pm 0,76$ a $0,50 \pm 0,52$ ng/ml/min ($p = 0,007$) nel gruppo metoprololo e da $0,67 \pm 0,72$ a $0,23 \pm 0,31$ ng/ml/min ($p = 0,009$) nel gruppo nebulolo. Metoprololo ha ridotto significativamente l'attività ematica dell'aldosterone (da $9,6 \pm 2,9$ a $8,3 \pm 2,8$ ng/dl; $p = 0,006$) mentre l'effetto di nebulolo non è risultato significativo. Dodici settimane di trattamento con metoprololo hanno determinato una riduzione significativa dell'indice di sensibilità insulinica, mentre nebulolo non ha causato riduzione dell'insulino-sensibilità ($-1,5 \pm 2,5 \times 10^{-4} \text{ x min}^{-1}$ per milliU/l dopo 12 settimane di trattamento metoprololo vs $0,04 \pm 2,19 \times 10^{-4} \text{ x min}^{-1}$ per milliU/l dopo nebulolo; $p = 0,03$). Le concentrazioni plasmatiche di PAI-1 pre-trattamento risultavano simili nei due gruppi di pazienti: $9,8 \pm 6,8$ ng/ml per il gruppo metoprololo e $10,8 \pm 7,8$ ng/ml per il gruppo nebulolo. Dopo 12 settimane di trattamento, le concentrazioni di PAI-1 risultavano significativamente più alte nel gruppo che aveva assunto metoprololo ($12,3 \pm 7,8$ vs $10,5 \pm 6,2$ ng/ml) rispetto al gruppo trattato con nebulolo; $p = 0,05$. Per il gruppo trattato con nebulolo è stata osservata una influenza dell'etnia sui livelli dell'antigene PAI-1 ($p = 0,017$). Durante il blocco dei recettori β -adrenergici, i valori di PAI-1 correlavano con quelli insulinemici

a digiuno ($r=0,45$; $p= 0,002$), con la variazione dell'insulinemia a digiuno rispetto al trattamento ($r=0,44$; $p = 0,003$) e con le modificazioni della glicemia a digiuno rispetto al pretrattamento ($r=0,38$; $p = 0,001$). Entrambi i trattamenti non hanno modificato le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti del NO. Il trattamento con metoprololo ha aumentato i livelli dei metaboliti urinari dell'NO mentre nebivololo ha determinato un aumento della concentrazione plasmatica del cGMP; tuttavia entrambe le variazioni non erano statisticamente significative nei due gruppi di trattamento. E' interessante sottolineare che le concentrazioni plasmatiche di cGMP correlavano inversamente con quelle di PAI-1 ($r=-0,36$; $p = 0,02$). Il meccanismo attraverso il quale il metoprololo riduce la sensibilità all'insulina non è ancora completamente noto, ma sembra possa avere un ruolo il prevalere della vasocostrizione mediata dai recettori α in seguito alla riduzione dell'azione vasodilatante mediata dai recettori β . In accordo con questa ipotesi, il nebivololo, che presenta un'azione vasodilatante associata, non presenta questi effetti.

I β -bloccanti nebivololo e metoprololo differiscono per i loro effetti sulla sensibilità insulinica e sul sistema fibrinolitico. Il trattamento con metoprololo ha ridotto la sensibilità all'insulina, ha aumentato lo stress ossidativo ed i livelli di PAI-1 nei pazienti con sindrome metabolica. Questi effetti metabolici negativi non sono stati osservati con il nebivololo.

Parole chiave: insulino-resistenza, sindrome metabolica, ipertensione, β bloccanti

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato in parte dalla Forest Laboratories Inc. Un autore ha ricevuto finanziamenti e/o è consulente di diverse Aziende Farmaceutiche, inclusa la Forest Laboratories.

Riferimento bibliografico:

Ayers K et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012 Apr;59(4):893-8.

Esposizione prenatale a metamfetamina e problemi di comportamento infantile all'età di 3 e 5 anni

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

L'esposizione prenatale a metamfetamina è stata correlata a deficit di crescita fetale, alterazioni neuro comportamentali del bambino e disfunzioni dei movimenti fini. Ci sono invece scarse informazioni relative agli effetti della metamfetamina sullo sviluppo di disturbi comportamentali nella prima infanzia.

Questo studio ha valutato lo sviluppo di disturbi comportamentali in bambini di tre e cinque anni d'età, che avevano avuto esposizione prenatale a metamfetamina.

Lo studio *Infant Development and Lifestyle*, con disegno longitudinale prospettico per valutare l'esposizione prenatale a metamfetamina e gli esiti nel bambino, ha arruolato madri e bambini nel periodo post-partum a Los Angeles (California), Honolulu (Hawaii), Des Moines (Iowa) e Tulsa (Oklahoma) tra il 2002 e il 2004. L'esposizione prenatale a metamfetamina è stata verificata tramite intervista della madre e/o analisi del meconio. Il gruppo dei bambini esposti in utero e i gruppi di controllo sono stati appaiati per razza, categoria di peso alla nascita (< 1500 g; 1500-2500 g, > 2500g), assicurazione sanitaria (pubblica o privata) e livello di educazione della madre (scuola superiore completata o meno). Il gruppo di controllo era costituito da bambini nati da madri che avevano negato l'uso di amfetamina e presentavano l'analisi del meconio, effettuata in un laboratorio centralizzato, negativa per la presenza di metamfetamina o dei suoi metaboliti. L'esposizione prenatale a tabacco, alcool o marijuana è stata verificata in entrambi i gruppi e considerata come variabile di esposizione di fondo. All'età di 3 e 5 anni, 330 bambini (166 esposti e 164 controlli) sono stati valutati dai loro genitori/tutori per evidenziare l'eventuale presenza di disturbi comportamentali tramite la *Child*

Behaviour Checklist (CBCL). La CBCL è stata letta a genitori/tutori da un intervistatore certificato. Successivamente è stato calcolato il punteggio per il livello di internalizzazione (reattività emozionale, stato ansioso/depressivo, disturbi somatici o isolamento), esternalizzazione (disturbi dell'attenzione e comportamenti aggressivi), per i problemi totali e il punteggio di sindrome che aggrega problemi che si presentano contemporaneamente e costituiscono la base dei punteggi di internalizzazione e esternalizzazione. I punteggi più alti sono associati ai problemi maggiori. La maggior parte dei genitori/tutori che avevano completato il CBCL a 3 e 5 anni erano genitori biologici (78% e 74%, rispettivamente). Altri erano genitori (12% e 17%), parenti (9% e 5%) e non parenti (2% e 4%) affidatari o adottivi. L'operatore era lo stesso per entrambe le età nell'84% dei casi. Non sono state osservate differenze significative nei punteggi di CBCL in base alla tipologia di genitore/tutore.

Sono stati utilizzati modelli generali lineari misti per determinare gli effetti dell'esposizione prenatale a metamfetamina, compresi esposizione elevata (assunzione ≥ 3 volte alla settimana), età della madre, e l'interazione di livello di esposizione ed età della madre sui problemi comportamentali, aggiustando per l'esposizione ad altre droghe d'abuso e a fattori di rischio ambientali. Le caratteristiche ambientali e dei genitori/tutori postnatali sono state valutate in varie visite durante il *follow-up*. Valutazioni dello stile di vita sono state effettuate tramite intervista dei genitori/tutori ad 1 mese, 1, 2, 3 e 5 anni di vita del bambino e hanno compreso la valutazione dell'abuso fisico e sessuale sulla base della presenza di rapporti effettuati al *Child Protective Services*. Il test *Brief Symptom Inventory*, somministrato ai genitori ad 1 mese e ad 1 e 3 anni del bambino, ha fornito un punteggio globale dello status psicologico dei genitori/tutori. La qualità dell'ambiente domestico è stata misurata ai 2 anni e mezzo del bambino tramite l'*Home Observation for Measurement of the Environment Early Childhood Inventory*.

Rispetto al gruppo di controllo, il gruppo esposto a metamfetamina aveva una maggiore probabilità di essere nato da genitori con stato socio-economico più basso, avere una assicurazione pubblica, avere genitori single ed essere nato da madri che utilizzavano tabacco e marijuana in gravidanza. L'analisi longitudinale, aggiustata per le covariate, mostrava due effetti principali per l'esposizione a metamfetamina: l'esposizione prenatale a metamfetamina è risultata associata ad un aumento della reattività emozionale e a problemi ansioso-depressivi sia a 3 che a 5 anni di età. Per i problemi di esternalizzazione non si osservano effetti a 3 anni ($p = 0,523$) ma a 5 anni il gruppo esposto ha punteggi più alti rispetto al controllo ($p = 0,022$), in particolare per il deficit di attenzione/ipereattività ($p = 0,040$). L'esposizione a quantità elevate è stata correlata con problemi di attenzione e di isolamento ad entrambe le età. Non sono stati riscontrati effetti della metamfetamina nelle scale di valutazione dell'internalizzazione e del comportamento globale. L'unico predittore psico-sociale significativo per tutti i disturbi comportamentali era rappresentato dai sintomi psicologici del genitore/tutore (p da 0.010 a < 0.001). I bambini di sesso maschile avevano maggiori disturbi di esternalizzazione ($p < 0,001$), disturbi dell'attenzione ($p < 0,001$), comportamento aggressivo ($p = 0,001$), deficit dell'attenzione/ipereattività ($p < 0,001$), disturbi di internalizzazione ($p = 0,043$), reattività emotiva ($p = 0,022$), isolamento ($p = 0,021$) e disturbi totali ($p = 0,002$) rispetto alle bambine. I bambini nati da madri più giovani avevano maggiori disturbi di internalizzazione ($p = 0,012$), disturbi totali ($p = 0,027$), disturbi dell'attenzione ($p = 0,008$), deficit dell'attenzione/ipereattività ($p = 0,036$) e disturbi di ansia/depressione ($p < 0,012$). L'uso materno di tabacco postnatale è stato associato ad un aumento dei disturbi totali ($p = 0,038$) e di isolamento ($p = 0,020$).

Tra i limiti principali di questa indagine si deve considerare che questo è l'unico studio di coorte esistente di questo tipo, e quindi i risultati non possono essere generalizzati a tutte le donne in gravidanza che assumono metamfetamina. Inoltre il campione è stato arruolato alla nascita e quindi non si possono escludere bias, ad esempio per l'esposizione ad altre droghe di abuso durante la gravidanza. Poiché il CBCL è stato valutato dai genitori/tutori, possono inoltre esserci bias di report. Infine, dal momento che l'abuso è stato valutato tramite eventuali segnalazioni effettuate al *Child Protective Services*, è possibile che il problema sia sottostimato.

Questo è il primo studio prospettico che evidenzia problemi comportamentali nella prima infanzia per il bambino esposto a metamfetamina nel periodo prenatale. Disturbi dell'umore e comportamenti aggressivi aumentano nei bambini dall'età di tre anni e che sono stati esposti

in utero a metamfetamina, identificando quindi un problema di salute pubblica.

Una identificazione precoce e un programma di intervento preventivo potrebbero prevenire l'evoluzione di questi comportamenti verso una malattia psichiatrica conclamata.

Parole chiave: metamfetamina, disturbi comportamentali nel bambino, studio prospettico

Riferimenti bibliografici

LaGasse L et al. Prenatal methamphetamine exposure and childhood behavior problems at 3 and 5 years of age. *Pediatrics* 2012; 129:681-688

Somministrazione transrettale di indometacina per la prevenzione della pancreatite post Colangio-Pancreatografia Retrograda Endoscopica (CPRE)

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Serena Bodei

Studi preliminari hanno rivelato che la somministrazione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) per via transrettale potrebbe ridurre l'incidenza di pancreatite acuta dopo l'esecuzione della Colangio-Pancreatografia Retrograda Endoscopica (CPRE). Ad oggi nessun farmaco ha dato prova della sua efficacia nel ridurre tale complicanza, che incide sulla spesa sanitaria statunitense per un cifra pari a \$ 150 milioni annui. Non esistono strategie farmacologiche proposte in modo unanime nella pratica clinica. I FANS, economici, facilmente somministrabili e caratterizzati da un buon rapporto rischio-beneficio in singola dose, rappresentano un'opzione interessante, anche alla luce del fatto che la ciclossigenasi, la cui azione è inibita dai FANS, potrebbe rivestire un ruolo importante nella patogenesi della pancreatite.

L'obiettivo degli autori è quello di stabilire se la somministrazione transrettale di indometacina (due supposte da 50mg), subito dopo la procedura, possa ridurre l'incidenza della pancreatite post-CPRE in soggetti ritenuti ad elevato rischio.

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, in cui i pazienti ad elevato rischio di sviluppare una pancreatite a seguito dell'esecuzione di una CPRE sono stati randomizzati a ricevere una singola dose di indometacina (due supposte da 50mg) o placebo per via transrettale immediatamente dopo l'esecuzione dell'esame. I pazienti sono stati ritenuti ad alto rischio sulla base di fattori di rischio validati correlati al paziente ed alla procedura (il punteggio è stato calcolato attribuendo 1 punto per ogni criterio d'inclusione maggiore e 0,5 per quelli minori). I soggetti erano ritenuti eleggibili se presentavano uno o più dei seguenti criteri maggiori: sospetto clinico di disfunzione dello sfintere di Oddi; anamnesi positiva per pancreatite post-CPRE, sfinterotomia pancreatica e papillotomia precut (una procedura che viene eseguita per facilitare l'accesso biliare in caso di insuccesso della tecnica standard di incannulazione); più di otto tentativi di incannulazione riferiti dall'endoscopista; dilatazione pneumatica dello sfintere biliare intatto o ampullectomia. I soggetti erano, inoltre, ritenuti eleggibili se presentavano due o più dei seguenti criteri minori: età ≤ 50 anni e sesso femminile; anamnesi positiva per pancreatiti ricorrenti (≥ 2 episodi); ≥ 3 iniezioni di mezzo di contrasto (mdc) nel dotto pancreatico con almeno un'iniezione a livello della coda pancreatica; eccessiva iniezione di mdc nel dotto pancreatico che abbia portato all'opacizzazione degli acini pancreatici; precedente acquisizione di un campione citologico del dotto pancreatico mediante *brushing*. I criteri di esclusione sono stati selezionati al fine di evitare che fossero inclusi nello studio pazienti per cui la CPRE fosse inadeguata, con pancreatite attiva, nei quali l'uso dei FANS fosse controindicato (creatininemia $>1,4$ mg/dl o ulcera peptica in fase attiva), che stavano già assumendo FANS (tranne l'acido acetilsalicilico come antiaggregante) o a basso rischio per lo sviluppo di pancreatite post-CPRE (pancreatite calcifica cronica, massa a livello della testa pancreatica, routinaria sostituzione di stent biliare). L'arruolamento è avvenuto in 4 strutture ospedaliere universitarie degli Stati Uniti da febbraio 2009 a luglio 2011. La randomizzazione è stata effettuata alla fine della procedura, perché pazienti a basso rischio potevano comunque essere inclusi nello studio sulla base dei soli fattori di rischio legati alla

procedure. I pazienti sono rimasti in osservazione per almeno 90 minuti, durante i quali coloro che riferivano dolore addominale venivano ricoverati (o trattenuti in ospedale, se già ricoverati). Nei pazienti ospedalizzati, il dosaggio degli enzimi pancreatici (amilasi e lipasi) è stato effettuato almeno una volta, 24 ore dopo la procedura. I pazienti sono stati contattati telefonicamente a 5 giorni dalla CPRE per indagare il verificarsi dell'*outcome* primario e a 30 giorni per l'eventuale manifestarsi di eventi avversi ritardati (legati alla procedura o al farmaco, come sanguinamenti gastrointestinali, perforazioni, infezioni, insufficienza renale, reazioni allergiche, infarto del miocardio, eventi cerebrovascolari, morte) e per valutare la gravità del quadro clinico qualora si fosse sviluppata una pancreatite post-CPRE (definita in parte dal tempo di ospedalizzazione, parametro quantificato mediante analisi prospettica).

L'*outcome* primario era rappresentato dallo sviluppo di pancreatiti post-CPRE: tale diagnosi veniva posta a seguito della comparsa di dolore ai quadranti addominali superiori, dell'incremento degli enzimi pancreatici ≥ 3 volte il limite superiore di normalità 24h dopo l'esecuzione della procedura e dell'ospedalizzazione per almeno due notti. L'*outcome* secondario era rappresentato dall'insorgenza di una pancreatite post-CPRE con compromissione moderato-severa del quadro clinico.

Dei 602 pazienti arruolati, 295 e 307 pazienti sono stati randomizzati a ricevere, rispettivamente, indometacina o placebo. Le caratteristiche demografiche erano paragonabili nei due gruppi in esame. La maggior parte dei pazienti (82,3%) sono stati sottoposti alla procedura per un sospetto clinico di disfunzione dello sfintere di Oddi. L'*outcome* primario è stato registrato in 79 pazienti su 602 totali (13,1%), tutti hanno completato il *follow-up* di 30 giorni, necessario alla determinazione dell'*outcome* secondario. Dei 295 soggetti randomizzati a ricevere indometacina, 27 hanno sviluppato pancreatite (9,2%), fenomeno che si è manifestato, invece, in 52 dei 307 randomizzati nel gruppo placebo (16,9%), $p=0,005$. La riduzione del rischio assoluto è stata pari a 7,7 punti percentuale (*Number Needed to Treat* (NNT) per prevenire un episodio di pancreatite post-CPRE = 13) e la riduzione del rischio relativo è stato pari al 46%. Un quadro moderato-severo della patologia è stato osservato in 40 pazienti: 13 (4,4%) nel gruppo trattato vs 27 (8,8%) in quello di controllo ($p=0,03$). Tre pazienti per gruppo hanno sviluppato una pancreatite post-CPRE grave ed 1 del gruppo placebo è andato incontro a necrosi pancreatica. Il tempo medio di ospedalizzazione è stato di 0,5 giorni più breve nei pazienti randomizzati a ricevere indometacina rispetto ai controlli (3,5 vs 4 giorni, $p<0,001$). Il beneficio relativo dell'indometacina non è variato significativamente in accordo con il rischio calcolato per il paziente prima del trattamento, anche se la riduzione del rischio assoluto è cambiata da un valore di NNT di 21 nei pazienti con rischio pari a 1 e NNT di 6 per coloro associati ad un rischio pari a 5. Analisi effettuate su sottogruppi di pazienti hanno rivelato che a beneficiare maggiormente del trattamento con indometacina sono quelli con stent pancreatico o nei quali si sia posto il sospetto di mal funzionamento dello sfintere di Oddi. Per quanto riguarda gli eventi avversi, ne sono stati rilevati 13 potenzialmente correlati all'intervento dello studio. Sanguinamenti clinicamente significativi si sono manifestati in 11 pazienti (1,8%): 4 del gruppo indometacina vs 7 del controllo ($p=0,72$), nessuno dei quali ha richiesto la trasfusione di più di 2 sacche di emazie concentrate o angiografia/intervento chirurgico per essere controllato. Sono stati registrati 2 casi di insufficienza renale nel gruppo placebo. Non sono stati riportati casi di infarto del miocardio, *stroke* o morti a 30 giorni dalla procedura.

In pazienti ad alto rischio di sviluppo di pancreatite in seguito all'esecuzione di una CPRE, 100 mg di indometacina transrettale in singola dose, somministrata subito dopo la procedura può ridurre significativamente l'incidenza della patologia, particolarmente nei pazienti con sospetto clinico di disfunzione dello sfintere di Oddi.

Tale intervento profilattico ridurrebbe, inoltre, la gravità del quadro clinico qualora la patologia si manifestasse, abbreviando la degenza ospedaliera. Il NNT necessario a prevenire una pancreatite acuta post-CPRE in pazienti ad alto rischio è 13. Altri studi sono tuttavia necessari per valutare la validità di tale strategia in pazienti a basso rischio.

Parole chiave: indometacina, colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE), pancreatite post-CPRE.

Bibliografia:

Elmunzer BJ et al. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366:1414-1422. April 12, 2012.

Trattamento in combinazione convenzionale vs trattamento biotecnologico in pazienti affetti da artrite reumatoide recentemente diagnosticata e refrattaria al metotrexate: un follow-up di 2 anni dello studio clinico Swefot, un trial randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Lo studio clinico Swefot (*Swedish Farmaco*) ha dimostrato che l'aggiunta di un anticorpo anti-*tumor necrosis factor* (anti-TNF) portava ad una miglior risposta rispetto all'aggiunta di un farmaco convenzionale anti-reumatico "disease modifying" (DMARDs) in pazienti affetti da artrite reumatoide recentemente diagnosticata e refrattaria al metotrexate (MTX). La valutazione della risposta era stata fatta a 12 mesi (van Vollenhoven et al. *Lancet* 2009; 374: 459-66). Questo studio valuta la risposta dei pazienti dopo un *follow-up* di 2 anni.

Obiettivo dello studio randomizzato, in aperto e a gruppi paralleli, è stato quello di verificare se il trattamento con un anticorpo anti-TNF portava ad una miglior risposta rispetto all'aggiunta di DMARDs in pazienti affetti da artrite reumatoide recentemente diagnosticata e refrattaria al metotrexate.

Lo studio, randomizzato, in aperto e a gruppi paralleli ha coinvolto 15 centri reumatologici svedesi. Il reclutamento è iniziato nel Dicembre 2002 ed è stato concluso nel Dicembre 2006. Sono stati reclutati pazienti adulti (>18 anni) affetti da artrite reumatoide e con sintomi presenti da meno di 12 mesi. Altri criteri d'inclusione sono stati: nessun trattamento con DMARDs in anamnesi, nessun trattamento con glucocorticoidi orali o trattamento con glucocorticoidi per almeno 4 settimane con al massimo 10 mg/die di prednisolone (o equivalente) e un DAS28* $\geq 3,2$.

A tutti i pazienti è stata somministrata una dose di MTX (20 mg) a settimana. I pazienti in cui il DAS28 era aumentato dopo 3 mesi di trattamento sono stati inclusi in uno dei 2 gruppi dello studio con un rapporto di 1:1. I pazienti nel gruppo A sono stati trattati oltre che con MTX anche con sulfasalazina (1 g, 2 volte al giorno) + idrossiclorochina (400 mg/die) e i pazienti nel gruppo B sono stati trattati oltre che con MTX anche con infliximab (3 mg/kg, arrotondato ai 100 mg più vicini, alla settimana 0, 2, 6 e, successivamente, ogni 8 settimane). Nel caso in cui un paziente trattato con sulfasalazina + idrossiclorochina mostrasse effetti avversi al trattamento, era prevista una riduzione della dose o la sostituzione di questi farmaci con ciclosporina A (2,5-5 mg/kg/die). Nel caso in cui un paziente trattato con infliximab mostrasse effetti avversi, era prevista una sostituzione del farmaco con etanercept (50 mg alla settimana). Infiltrazioni intra-articolari con glucocorticoidi erano permesse tranne che nelle 4 settimane precedenti le visite.

Nello studio già pubblicato l'obiettivo primario era il numero di pazienti che avevano mostrato una buona risposta secondo i criteri dell'*European League against Rheumatism* (EULAR; una diminuzione del DAS28 di almeno 1,2 punti dopo 12 mesi di trattamento rispetto al punteggio alla randomizzazione e un DAS28 non superiore a 3,2) valutando i pazienti "intention-to-treat". Sono stati considerati *non-responder* tutti quei pazienti che hanno sospeso il trattamento per qualsiasi ragione e che non si sono presentati alle visite. Obiettivi secondari erano la presenza di risposte come definito da EULAR e dall'*American College of Rheumatology* (ACR) ai mesi 3, 6, 9, 12, 18 e 24; la valutazione funzionale tramite l'indice determinato dall'*Health-Assessment Questionnaire Disability***, e una valutazione economica relativa alla salute. Radiografie alle mani e ai piedi sono state fatte al basale, a 12 e a 24 mesi; l'evoluzione radiologica è stata valutata utilizzando il metodo di Sharp modificato da Van der Heijde[#] con un punteggio che va da 0 a 448. Ciascuna radiografia è stata valutata da 1 dei 2 valutatori che firmano lo studio, in cieco, relativamente all'identità del paziente e al gruppo di appartenenza. I due valutatori avevano mostrato in precedenza un'eccellente congruità.

Sono stati esaminati 493 pazienti e ne sono stati arruolati 487. Di questi, 258 non hanno risposto al MTX (130 nel gruppo A e 128 nel gruppo B). Le caratteristiche dei pazienti al basale erano simili tra i 2 gruppi. Nel gruppo A hanno completato lo studio solo 74 pazienti e nel gruppo B, 90. La differenza è da attribuirsi essenzialmente all'inefficacia del trattamento nei pazienti del gruppo A (24 vs 5 pazienti). Ventidue e 19 pazienti hanno invece sospeso lo studio a causa di effetti avversi.

Mentre a 12 mesi il numero di pazienti che avevano risposto al trattamento era superiore nel gruppo B rispetto al gruppo A (ACR20, 42% vs 22%, $p=0,027$; ACR50, 25% vs 15%, $p=0,042$; EULAR *good response*, 39% vs 25%, $p=0,016$), la differenza significativa è stata persa a 18 e 24 mesi. Questo perché a 18-24 mesi il numero di pazienti che hanno risposto al trattamento biotecnologico è rimasto pressoché invariato, mentre il numero di pazienti che hanno risposto al trattamento convenzionale è aumentato. Ad esempio, a 24 mesi la percentuale dei pazienti che avevano risposto al trattamento nel gruppo B e nel gruppo A era per ACR20, 40% vs 33% e per EULAR *good response*, 38% vs 31%.

Dal punto di vista radiologico è stata osservata una sostanziale progressione delle lesioni in entrambi i gruppi nei 2 anni di osservazione. D'altra parte a 24 mesi i pazienti del gruppo A mostravano un aumento superiore del punteggio radiologico rispetto al gruppo B (differenza di 3,23; IC 95% 0,14-6,32; $p=0,009$). Nell'analisi "per protocollo", la progressione del punteggio durante il secondo anno di trattamento era superiore nei pazienti del gruppo A rispetto a quelli del gruppo B ($p=0,013$). Nell'analisi "per protocollo" relativa ai pazienti del gruppo B la progressione del punteggio radiologico è stato di appena 0,1 con una mediana di 0.

Si sono osservati 107 eventi avversi, ben bilanciati tra i 2 gruppi (45% dei pazienti nel gruppo A e 38% nei pazienti del gruppo B). Nel gruppo A sono stati prevalenti effetti avversi di tipo ematologico, muco cutaneo (particolarmente gastro-intestinali) e a carico del SNC, mentre nel gruppo B sono stati prevalenti effetti avversi a carico del fegato, infezioni, lesioni cutanee e allergiche. Sono stati osservati 3 eventi avversi gravi, 2 dei quali hanno portato ad ospedalizzazione (uno per ciascun gruppo) e 1 a morte del paziente (gruppo B). La morte è sopraggiunta 6 mesi dopo il ritiro dallo studio in seguito a complicazioni derivanti da una leucemia mieloide acuta.

Un limite dello studio è di avere deciso di trattare per i primi 3 mesi solo con MTX. Questo è stato fatto perché alcuni pazienti rispondono bene anche al solo MTX e quindi trattarli anche con un farmaco anti-TNF aumenterebbe costi e effetti avversi. D'altra parte alcuni autori ritengono che iniziare da subito il trattamento con un farmaco anti-TNF potrebbe dare benefici che forse non sono presenti ritardando l'inizio di trattamento. La mancata differenza a 2 anni tra il gruppo A e B potrebbe essere dovuta ad una dimensione del campione non sufficiente. D'altra parte, è anche ragionevole ritenere che il trattamento convenzionale dia benefici progressivi nel corso dei 2 anni con vantaggi più limitati all'inizio del trattamento. Dati non mostrati suggeriscono che non si osservano benefici ulteriori dopo il secondo anno di trattamento in entrambi i gruppi. E' dunque ragionevole ritenere che continuare il trattamento in pazienti che non hanno risposto bene nel primo anno sia sbagliato. Infatti, negli studi nei quali ai pazienti che avevano risposto in modo non ottimale veniva cambiato il tipo di trattamento sono stati osservati risultati complessivamente migliori. Dal momento che molti dei pazienti del gruppo A che avevano interrotto lo studio sono stati trattati con un farmaco anti-TNF, la valutazione dei risultati "intention-to-treat" è complicata dal fatto di aver incluso anche questi pazienti nell'analisi (avendo considerato questi pazienti appartenenti al gruppo A). Questo vale anche per la valutazione dell'evoluzione radiologica. Infatti, nell'analisi dei pazienti effettivamente trattati con i farmaci previsti dal protocollo ("per protocol analysis") la differenza tra il gruppo A e il gruppo B è superiore. Entrambi i trattamenti sono più attivi il secondo anno rispetto il primo anno. Ma per interpretare i dati relativi al primo anno occorre considerare i primi 3 mesi in cui i pazienti sono stati trattati con MTX e la latenza tra la somministrazione dei DMARDs e del farmaco anti-TNF e gli effetti. C'è anche da notare che nel corso del secondo anno nei pazienti del gruppo A è stata comunque osservata una piccola progressione, assente nei pazienti del gruppo B. Considerati gli alti costi dei farmaci anti-TNF e la piccola differenza tra il gruppo A e B a 2 anni, gli autori si chiedono se valutazioni farmaco economiche sconsiglino l'uso dei farmaci anti-TNF e suggeriscono che un approccio alternativo potrebbe essere la personalizzazione del trattamento.

Altri limiti dello studio sono il non aver valutato gli effetti del MTX somministrato per via parenterale, il non avere utilizzato dosi relativamente alte di prednisolone come ulteriore ausilio nel trattamento con DMARDs e, soprattutto, il disegno dello studio che è "open-label".

In pazienti con artrite reumatoide recentemente diagnosticata e che non rispondono al MTX, il trattamento con farmaci anti-TNF non porta benefici clinici superiori al trattamento con DMARDs quando valutato dopo 2 anni, ad eccezione dell'evoluzione radiologica della malattia, controllata meglio dai farmaci anti-TNF. Considerati gli alti costi dei farmaci anti-TNF, l'aggiunta di DMARDs al MTX sembra essere la scelta terapeutica con un miglior rapporto costi-benefici.

L'editoriale di accompagnamento dello studio discute quale sia l'atteggiamento migliore nell'utilizzo dei farmaci anti-TNF. Da questo punto di vista occorre considerare due aspetti potenzialmente cruciali: 1) sembra che il momento nel quale vengono somministrati gli anti-TNF possa indurre percentuali di remissione clamorosamente più alte, 2) è stato ipotizzato che gli anti-TNF possano essere utilizzati per indurre la remissione ed essere interrotti senza avere effetti sulla remissione. Il primo punto è stato suggerito da un'analisi "post-hoc" dello studio COMET (Emery P et al, *Ann Rheum Dis* 2012 pubblicato online l'8 marzo 2012. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-201066) che ha mostrato come tra i pazienti trattati nei primi 4 mesi di malattia con gli anti-TNF e MTX, il 70% ha mostrato remissione, la quale risulta statisticamente superiore a quella descritta nei pazienti trattati nei mesi successivi (4-24 mesi dopo la diagnosi). Nello stesso studio il monotrattamento con MTX dava la stessa percentuale di remissione a prescindere da quando il trattamento era stato iniziato. Dunque, lo studio COMET suggerisce che esiste una "finestra di opportunità" per il trattamento con anti-TNF. Altri studi (Quinn MA et al, *Arthritis Rheum* 2005; 52: 27-35 e Emery P et al *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (suppl 3): 262-63) suggeriscono che in alcuni pazienti il trattamento iniziale con anti-TNF e MTX dà remissione e questa è mantenuta anche con un trattamento di mantenimento minimo. Lo studio Swefot non ha valutato queste opportunità.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato in parte sponsorizzato da Schering-Plough e da Merck Sharp and Dohme. Il primo autore e corresponding author ha ricevuto finanziamenti per la ricerca e onorari da parte di diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: Artrite reumatoide, metotrexate, DMARDs, anti-TNF, studio randomizzato.

Riferimenti bibliografici

Ronald F van Vollenhoven, et al for the Swefot study group. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *The Lancet*. Pubblicato online 29 marzo 2012.
Paul Emery, Maya H Buch. Towards an optimum strategy in rheumatoid arthritis. *The Lancet*. Pubblicato online 29 marzo 2012.

Note

* *Il Disease Activity Score (DAS) è un indice di valutazione dell'attività dell'artrite reumatoide, largamente impiegato, che applica una formula matematica basata sui seguenti parametri: la conta del numero di articolazioni dolenti, la conta del numero di articolazioni tumefatte, la misurazione della VES o della PCR, il giudizio del paziente sul proprio complessivo stato di salute espresso mediante scala visuo-analogica (GH). La risposta alla terapia viene definita in base alla attività di malattia rilevata, rispetto alla precedente valutazione clinica. Si distingue una bassa, moderata, elevata attività di malattia. E' stata inoltre validata una versione facilitata del DAS, ristretta a 28 articolazioni per la valutazione sia del dolore, sia della tumefazione, denominata DAS28.*

** *Il Health Assessment Questionnaire è stato sviluppato nel 1978 ed è stato uno dei primi questionari compilati dal paziente nel quale si valuta lo stato funzionale (le disabilità) ed è diventato il principale strumento anche per valutare i risultati di trial clinici in molte patologie, inclusa l'artrite reumatoide. Il livello di disabilità viene valutato in 8 aspetti della vita quotidiana e viene classificato in base alla presenza di dolore e della relativa severità nello svolgimento delle diverse attività.*

Metodo di Sharp modificato da Van der Heijde: misura separata delle erosioni e del restringimento dello spazio articolare. Le erosioni vengono registrate in relazione alla superficie coinvolta. Il punteggio

massimo è 5. Le erosioni vengono calcolate per 16 articolazioni di ciascuna mano e 6 di ciascun piede. La riduzione della rima articolare viene calcolata per 15 articolazioni di ciascuna mano e 6 di ciascun piede.

Effetti dell'assunzione regolare di aspirina sull'incidenza a lungo termine di cancro e metastasi: un confronto sistematico dei dati derivanti da studi osservazionali e studi clinici randomizzati

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il monitoraggio a lungo termine di studi clinici randomizzati ha dimostrato che l'aspirina assunta giornalmente riduce l'incidenza e la mortalità per cancro del colon-retto e di altri tipi di tumore. Recenti studi condotti su pazienti che assumevano aspirina in prevenzione vascolare hanno evidenziato anche una riduzione dell'incidenza e della mortalità a breve termine, dovuta principalmente ad un minore sviluppo di metastasi. Tuttavia, la potenza statistica di queste analisi è risultata inadeguata al fine di stabilire l'effetto dell'aspirina sulle forme di tumore meno comuni e sui tumori femminili.

Sebbene gli studi osservazionali possano spesso identificare in maniera affidabile un'associazione causale, essi si sono dimostrati meno attendibili nello stabilire gli effetti di un trattamento nella prevenzione di patologie vascolari rispetto agli studi randomizzati. Tuttavia, i risultati di un *follow-up* a lungo termine di due ampi studi randomizzati in merito all'associazione tra aspirina e rischio di cancro del colon-retto sono risultati in linea con quanto riportato negli studi osservazionali, stratificando per frequenza e durata del trattamento. Pertanto, gli studi osservazionali potrebbero fornire informazioni in merito all'associazione aspirina e rischio di cancro se fosse possibile dimostrare l'affidabilità dei risultati da essi ottenuti.

L'obiettivo è valutare l'associazione tra l'assunzione regolare di aspirina e il rischio di insorgenza di cancro del colon-retto, di metastasi e di altre forme tumorali mediante un confronto sistematico dei dati derivanti da studi osservazionali e studi clinici randomizzati.

A tal fine, sono stati identificati, mediante una ricerca in *Pubmed* e in *National Library of Medicine*, studi osservazionali (caso-controllo e coorte) riguardanti l'associazione tra l'uso di aspirina o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e il rischio di ogni tipo di tumore, pubblicati tra il 1950 e il 2011. Sono stati esclusi i lavori condotti su popolazioni con specifiche condizioni precancerose (es. poliposi familiare). Per ciascuno studio sono state, inoltre, estrapolate le seguenti informazioni: *setting*, popolazione (numerosità, età, sesso), definizione dell'uso (frequenza, dose o durata dell'uso), criteri per la diagnosi di tumore, metodi per l'identificazione del caso, valutazione dell'esposizione e del controllo e qualsiasi fattore di confronto (età, sesso o altri fattori di confondimento). I criteri di eleggibilità per gli studi clinici randomizzati prevedevano la randomizzazione in assuntori di aspirina vs non assuntori di aspirina e una durata media del trattamento in studio di 4 anni o più.

Poiché, secondo le evidenze scientifiche, l'aspirina previene l'insorgenza di polipi colon-rettali e di cancro del colon-retto, il tumore del colon-retto è stato considerato, nell'analisi statistica, come l'evento di riferimento per valutare gli effetti dell'aspirina sull'incidenza di cancro negli studi osservazionali. Per gli studi caso-controllo, sono stati calcolati gli Odds Ratio (OR) con IC al 95% per l'associazione aspirina e rischio di ogni tipo di cancro. Per gli studi di coorte, è stato calcolato il Rischio Relativo (RR) con IC al 95%. I dati sono stati stratificati, ove possibile, per frequenza (giornaliera vs 3-6 volte alla settimana vs ≤ 2 volte alla settimana), durata (< 5 anni vs ≥ 5 anni) e dose di aspirina (< 100 mg, 100-299 mg, ≥ 300 mg). Sono state confrontate le stime aggregate dell'effetto dell'aspirina negli studi caso-controllo e di coorte rispetto all'effetto della stessa sull'incidenza di cancro del colon-retto e della mortalità negli studi randomizzati. Sono state calcolate stime aggregate dell'effetto complessivo dell'aspirina anche per i tumori del tratto gastrointestinale, adenocarcinomi e tumori a cellule squamose. I dati sono stati estratti tenendo conto anche dello stadio del tumore all'atto della diagnosi (locale vs regionale vs distante). Nell'analisi degli studi clinici randomizzati, gli effetti dell'aspirina sulla morte per cancro sono stati valutati considerando tutte le morti da 5 anni a 20 anni dopo la randomizzazione, in parte perché nessun effetto era evidente fino a 5 anni o

più dopo la randomizzazione, ma anche per permettere un confronto adeguato con gli studi osservazionali, che più comunemente riportano la durata d'uso dell'aspirina come 5 anni o più. Tutte le analisi sono state effettuate secondo il metodo dell'*intention-to-treat* (ITT).

Sono stati identificati 13.728 articoli mediante ricerca elettronica, ma da una revisione dei titoli e abstract è stato possibile individuare 323 studi potenzialmente eleggibili, di cui 148 contenevano dati originali. Altri 160 articoli sono stati selezionati dalle referenze bibliografiche di altri articoli o altre fonti. Di questi 308 articoli, 60 erano in duplicato o non eleggibili. Dei 248 rimanenti, 187 lavori analizzavano 150 studi caso-controllo e 61 lavori 45 studi di coorte.

Negli studi caso-controllo, l'uso regolare di aspirina è stato associato ad un rischio ridotto di tumore del colon-retto (OR aggregato 0,62; IC 95% 0,58-0,67; $p_{sig} < 0,0001$, 17 studi), con scarsa eterogeneità ($p_{het} = 0,13$) tra gli studi. Tale risultato era in buon accordo con gli effetti dell'aspirina assunta giornalmente sul rischio a 20 anni di morte per cancro del colon-retto negli studi clinici randomizzati (OR 0,58; IC 95% 0,44-0,78; $p_{sig} = 0,0002$; $p_{het} = 0,45$). Vi era, invece, una debole associazione tra l'assunzione di aspirina e il rischio di cancro colon-rettale negli studi di coorte (RR 0,85; IC95% 0,82-0,89; $p < 0,0001$).

Nel complesso, le stime dell'effetto dell'aspirina sui singoli tumori, negli studi caso-controllo, erano fortemente in accordo con quelle degli studi clinici randomizzati ($r^2 = 0,71$; $p = 0,0006$), con un maggiore effetto sul rischio di tumori gastrointestinali (gastrici, delle vie biliari e esofagei): studi caso-controllo: OR 0,62; IC 95% 0,55-0,70; $p < 0,0001$; studi clinici randomizzati: OR 0,54; IC 95% 0,42-0,70; $p < 0,0001$. Un'associazione significativa negli studi caso-controllo è stata riscontrata anche per il cancro della mammella (OR 0,81; IC 95% 0,72-0,93; $p_{sig} = 0,0002$, $p_{het} = 0,003$). Gli effetti dell'aspirina sulle altre forme di tumore hanno mostrato comunque una riduzione del rischio, seppur non significativa, ad eccezione del cancro renale (OR 1,61; IC 95% 0,95-2,73; $p_{sig} = 0,07$, $p_{het} < 0,0001$, 6 studi). Tuttavia, l'incremento del rischio di cancro renale non è stato confermato dagli studi randomizzati (OR 0,89; IC 95% 0,45-1,73; $p_{sig} = 0,72$, $p_{het} = 0,99$).

Le stime calcolate negli studi di coorte erano simili quando le analisi erano stratificate in base alla frequenza e alla durata d'uso dell'aspirina, quando vi erano dati di utilizzo aggiornati durante il *follow-up* e quando erano aggiustate in maniera appropriata per le caratteristiche basali. Per molti tipi di tumori, la riduzione del rischio era maggiore in associazione ad un trattamento più prolungato con aspirina (es. tumori gastrointestinali: OR 0,68; IC95% 0,61-0,77; $p_{sig} < 0,0001$, $p_{het} = 0,002$ per ≤ 5 anni vs OR 0,83; IC95% 0,73-0,95; $p_{sig} = 0,006$, $p_{het} < 0,0001$ per ≥ 5 anni) e anche quando l'assunzione di aspirina era giornaliera (es. tutti i tumori: OR 0,72; IC95% 0,62-0,83; $p_{sig} < 0,0001$, $p_{het} < 0,0001$). Sebbene in pochi studi osservazionali l'analisi è stata effettuata stratificando per lo stadio del tumore al momento della diagnosi (OR 0,69; IC 95% 0,57-0,83; $p_{sig} < 0,0001$, $p_{het} = 0,89$, 5 studi), ma senza alcuna riduzione di metastasi a diffusione regionale (OR 0,98; IC 95% 0,88-1,09; $p_{sig} = 0,71$, $p_{het} = 0,88$, 7 studi) e anche questo risultato è in linea con quanto determinato negli studi clinici randomizzati.

Gli studi osservazionali dimostrano che l'uso regolare di aspirina riduce il rischio a lungo termine di sviluppare diversi tipi di tumori e il rischio di metastasi distali. I risultati di studi osservazionali, metodologicamente rigorosi, sono in accordo con quelli ottenuti da studi controllati e randomizzati, ma la sensibilità è strettamente dipendente dalla modalità appropriatamente dettagliata di raccolta ed analisi sull'uso dell'aspirina.

Il confronto sistematico ha dimostrato l'attendibilità delle associazioni valutate negli studi osservazionali. Infatti, le stime di rischio di cancro del colon-retto o di altri tipi di tumore in associazione all'uso dell'aspirina, calcolate negli studi caso-controllo, sono risultate strettamente in accordo con quelle degli studi clinici randomizzati. Tuttavia, la debole associazione osservata negli studi di coorte può essere dovuta, almeno in parte, alla raccolta di informazioni meno dettagliate sull'esposizione al farmaco, alla mancanza di aggiornamento dell'esposizione tra l'inizio del reclutamento e la successiva diagnosi di cancro e al mancato bilanciamento delle caratteristiche basali.

Gli autori hanno, inoltre, sottolineato alcuni potenziali limiti dello studio. In primo luogo, è possibile che gli studi osservazionali possano essere meno affidabili nella stima degli effetti dell'aspirina sui tumori meno comuni, forse per il diverso *bias* di selezione. In secondo luogo, non è stata applicata alcuna metodologia standardizzata per valutare la qualità degli studi

osservazionali. Non è stato, inoltre, possibile stratificare, negli studi osservazionali, i dati per l'indicazione d'uso dell'aspirina ed, infine, l'uso da banco dell'aspirina non è stato preso in considerazione nella valutazione dell'esposizione poiché gli studi si basavano esclusivamente su *database* di prescrizione.

Nell'editoriale di accompagnamento, Chan e Cook hanno evidenziato alcune criticità nello studio condotto da Rothwell PM et al. Innanzitutto, la revisione sistematica non ha incluso i due più grandi studi clinici randomizzati in prevenzione primaria: il *Women's Health Study* (WHS) condotto su 39.876 donne trattate con aspirina 100 mg a giorni alterni per più di 10 anni e il *Physicians' Health Study* (PHS) condotto su 22 071 uomini trattati con aspirina 325 mg a giorni alterni per più di 5 anni. Dopo 10-12 anni di *follow-up*, l'uso dell'aspirina non è stato associato a una riduzione del rischio di cancro del colon-retto o dell'incidenza complessiva di cancro o mortalità. Tali studi sono stati esclusi a causa di possibili differenze negli effetti derivanti da un uso giornaliero piuttosto che da un uso a giorni alterni dell'aspirina. Secondo Chan e Cook, seppur plausibili, tali differenze non sono ancora del tutto definite.

Un secondo aspetto da considerare riguarda il fatto che l'analisi di incidenza di cancro ha incluso solo 6 studi clinici randomizzati in pazienti trattati con basse dosi di aspirina in prevenzione primaria, anche se l'eventuale inclusione di studi di prevenzione secondaria per malattie cardiovascolari sarebbe stata meno selettiva. Terzo, poiché questi studi sono stati designati per esaminare *endpoints* cardiovascolari, non era possibile avere informazioni riguardo lo *screening* o la sorveglianza dei tumori. Infine, alcune analisi erano limitate dalla qualità dei dati disponibili.

I risultati di questa revisione suggeriscono anche che i pazienti con una storia di cancro del colon-retto potrebbero rappresentare un sottogruppo di pazienti per i quali, insieme a quelli affetti da tumore del colon ereditario (Sindrome di Lynch), il rischio di morte per cancro potrebbe essere sufficientemente alto da giustificare la terapia con aspirina dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. Tuttavia, sulla base dei risultati ottenuti da Rothwell PM et al, Chan e Cook sono dell'opinione che non sia possibile stabilire delle conclusioni definitive in merito a nuove possibili raccomandazioni sull'uso giornaliero dell'aspirina per la prevenzione del cancro, anche perché due importanti studi, quali WHS e PHS, non hanno ottenuto gli stessi risultati.

Inoltre, anche nel caso i benefici vascolari e antitumorali dell'aspirina superino i rischi derivanti da emorragie extracraniche maggiori, questa revisione non tiene conto degli effetti avversi di minore entità che possono incidere sulla qualità di vita, come il sanguinamento non grave. Inoltre, anche se basse dosi (75 mg/die) di aspirina sembrano sufficienti per la prevenzione oncologica, i dati per un confronto diretto tra le dosi nell'ambito di uno stesso studio non sono stati adeguati. Infatti, la revisione sistematica suggerisce una riduzione dei decessi per cancro nei pazienti in trattamento con dosi più alte rispetto a dosi più basse.

Parole chiave: aspirina, incidenza di cancro e mortalità, revisione sistematica

Conflitti d'interesse: Un autore ha ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012 Mar 20. [Epub ahead of print]

Chan AT, Cook NR. Are we ready to recommend aspirin for cancer prevention? *Lancet.* 2012 Apr 28;379(9826):1569-71. Epub 2012 Mar 21. Comment on *Lancet.* 2012 Apr 28;379(9826):1602-12.

Rivalutazione dell'efficacia della metformina nel trattamento del diabete di tipo 2: meta-analisi di *trial* randomizzati controllati

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), è un grave problema di salute a causa sia delle sue complicanze cardiovascolari sia dei costi economici. L'evidenza epidemiologica indica che il T2DM è un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari (CVD). Il tasso di CVD è di circa 2 volte superiore nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti non diabetici.

Dopo la pubblicazione dei risultati dello studio di riferimento *UK Prospective Diabetes Study* nel 1998 (UKPDS), la metformina, un agente ipoglicemizzante orale appartenente alla classe delle biguanidi, è stata raccomandata come trattamento di prima linea dalle linee guida internazionali: quando confrontato con la sola dieta, la metformina aveva infatti mostrato una riduzione della mortalità per qualsiasi causa nei pazienti in sovrappeso (RR= 0,64, IC 95%: 0,45-0,91). Nello stesso studio, pazienti normopeso sono stati randomizzati a ricevere diversi trattamenti ipoglicemizzanti: alcuni hanno assunto sia metformina e sulfanilurea o sulfonilurea sola ed è stato osservato un aumento della mortalità complessiva (RR= 1,60, IC 95%: 1,02-2,52) nel gruppo con metformina in associazione alla sulfanilurea, se confrontato con sulfanilurea sola. Gli autori hanno ritenuto questo dato potenzialmente preoccupante e casuale. Gli autori di una Cochrane di recente pubblicazione sull'efficacia della metformina non hanno incluso questo risultato nella analisi e dalla loro conclusione, sulla base dei risultati del gruppo di pazienti in sovrappeso, è emerso che la metformina riduce la mortalità globale e cardiovascolare (OR 0,74, IC 95%, 0,62-0,89).

La fenformina che appartiene alla stessa famiglia della metformina (biguanidi) ed è strutturalmente poco differente da essa, è stata ritirata dal mercato in alcuni Paesi (non in Italia) dopo il riscontro di un aumento della mortalità da causa cardiovascolare.

L'obiettivo di questo lavoro è esaminare tutte le prove disponibili per valutare il profilo rischio-beneficio della metformina in pazienti con diabete di tipo 2, sulla base di morbilità e mortalità cardiovascolare mediante revisione sistematica e meta-analisi di trial controllati.

Gli studi considerati in questo lavoro sono stati reperiti da Medline, Embase, e Cochrane (1 gennaio 1950 - 31 luglio 2010) inserendo le seguenti parole chiave: diabete di tipo 2, diabete mellito; macrovascolare, malattia cardiovascolare o coronarica, ictus, malattia vascolare periferica; microvascolare; retinopatia, neuropatia, nefropatia e metformina. Non sono state applicate restrizioni linguistiche. Sono stati inclusi *trial* clinici randomizzati che valutavano l'effetto della metformina sulla morbilità o mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, come *outcome* primari, secondari o come eventi avversi. Sono stati inclusi studi di confronto metformina vs dieta, placebo o nessun trattamento, come pure gli studi di metformina come *add on therapy*, e gli studi sulla sospensione della metformina. Non sono stati inclusi *trial active-control* di metformina come monoterapia.

Gli *end point* primari erano: la mortalità per tutte le cause e la morte da causa cardiovascolare. Gli *end point* secondari includevano: infarto del miocardio (ad esito fatale e non fatale), ictus (fatale e non fatale), insufficienza cardiaca congestizia, malattia vascolare periferica, amputazione di gamba e complicanze microvascolari.

Gli *endpoint* rispettavano quelli riportati sulle riviste d'origine; non essendo gli *end point* disponibili per tutti gli studi inclusi in questa meta-analisi, la valutazione finale non è stata effettuata sulla effettiva popolazione complessiva.

Dalla revisione della letteratura, 25 *trial* soddisfacevano i criteri di inclusione; di questi 12 sono però stati eliminati per mancanza di sufficienti informazioni sugli eventi clinici.

Dei 13 studi esaminati, 4 avevano un evento clinico come *end point* principale e 9 avevano un evento clinico come evento avverso.

In 5 studi, la metformina è stata somministrata come *add-on* in aggiunta alla sulfonilurea e in due studi, come *add-on* con insulina; due studi sono stati di confronto con la sola dieta, e due erano rispetto al trattamento convenzionale. Lo studio UKPDS è stato suddiviso in due parti. UKPDS (a) ha valutato la metformina + la dieta rispetto la sola dieta, e UKPDS (b) ha valutato la metformina + sulfanilurea rispetto alla sola sulfanilurea.

La presente meta-analisi ha incluso un totale di 13110 pazienti; tra questi, il 50% era di sesso maschile, età media (*range*) 57,7 anni (53-64); media basale di indice di massa corporea (BMI) (*range*) 30 kg/cm² (28,5-31,8). La durata media (*range*) del diabete era di 4,8 anni (0-14,5). In totale, 9560 pazienti erano stati randomizzati a metformina e 3550 a trattamento convenzionale o placebo.

Per ogni *trial*, il rischio relativo (RR) e l'intervallo di confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati sul numero di eventi di ogni gruppo con un modello *fixed-effects* e i dati per ciascun *end point* sono stati ottenuti mettendo in comune il RR tra gli studi. L'eterogeneità statistica tra gli studi è stata valutata con la statistica χ^2 ($p < 0,1$) e la statistica I^2 . Tau^2 è stato calcolato al fine di determinare le dimensioni e rilevanza clinica dell'eterogeneità, se rilevata dai precedenti

calcoli. L'analisi di sensitività e un test di interazione sono stati eseguiti sulla base del punteggio di Jadad * (≤ 3 vs > 3) e della terapia con sulfanilurea (assente vs presente). Le analisi statistiche sono state effettuate secondo il principio *intention-to-treat*.

Il trattamento con metformina non ha influenzato significativamente gli *end point* primari: mortalità per tutte le cause (RR=0,99, IC 95% 0,75-1,31) né la morte da causa cardiovascolare (RR=1,05, IC 95%: 0,67-1,64). C'era una significativa eterogeneità tra i diversi *trial* per la mortalità da tutte le cause ($p=0,10$, $\text{Tau}^2=0,05$, $I^2=41\%$) e la mortalità per causa cardiovascolare ($p=0,02$, $\text{Tau}^2=0,17$, $I^2=9\%$). I risultati non sono cambiati dopo la restrizione dell'analisi ai soli *trial* con un punteggio Jadad > 3 o ai *trial* con eventi clinici come *outcome*.

L'analisi dei *trial* in cui è stata confrontata metformina più sulfanilurea con sulfonilurea da sola ha mostrato un aumento significativo della mortalità per tutte le cause: RR= 1,53 (IC 95%: 1,02-2,31), e della mortalità da cause cardiovascolari: RR= 2,20 (IC 95%: 1,20-4,03). In questa analisi, lo studio UKPDS rappresenta la maggior parte del peso; dopo aver escluso UKPDS, la stima del RR per tutte le cause mortalità (RR =0,98, IC 95%: 0,77 a 1,24) e per le cause cardiovascolari (RR =0,95, IC 95%: 0,72-1,26) non è cambiata significativamente e non è stata rilevata eterogeneità per la mortalità complessiva ($P= 0,77$, $\text{Tau}^2= 0,00$, $I^2= 0\%$) o per la mortalità da causa cardiovascolare ($p= 0,61$; $\text{Tau}^2= 0,00$, $I^2= 0\%$).

I tassi di tutti gli infarti del miocardio (RR= 0,90, IC 95%: 0,74-1,09), tutti gli ictus (RR= 0,76, IC 95% 0,51-1,14), scompenso cardiaco (RR= 1,03, IC 95%: 0,67-1,59), malattia vascolare periferica (RR = 0,90, IC 95% 0,46-1,78), amputazioni di gamba (RR =1,04, IC 95%: 0,44-2,44), e le complicanze microvascolari (RR =0,83, IC 95%: 0,59-1,17) non hanno presentato differenze significative tra i gruppi e non c'era eterogeneità tra i *trial* per questi *end point*.

I risultati non sono cambiati dopo le analisi di sensibilità.

Lo scopo di questa meta-analisi era quello di valutare la clinica efficacia della metformina nel trattamento di T2DM, e, contrariamente al parere comune, non è emersa una riduzione della mortalità globale o cardiovascolare.

Il limite di questo lavoro, che suggerisce di considerare con cautela le conclusioni, risiede nel piccolo numero di *trial* inclusi nella meta-analisi e il numero limitato di eventi; l'altro limite dichiarato dagli autori stessi sta nella metodica statistica che potrebbe avere portato ad un *bias* nei risultati.

L'unicità di questa meta-analisi sta nell'inclusione del sottogruppo UKPDS (b) che può in parte spiegare perché sono emersi risultati contraddittori rispetto ad altri lavori. I risultati del UKPDS possono effettivamente essere attribuiti al caso, infatti anche se è uno studio randomizzato, presenta debolezze metodologiche: ad esempio l'*end point* primario e la lunghezza dello studio sono stati modificati nel corso dello studio, dopo il riscontro di alcuni risultati negativi; inoltre l'assenza di un gruppo placebo e del doppio cieco potrebbe avere sovrastimato i benefici della metformina.

In conclusione, l'efficacia specifica della metformina nel prevenire mortalità o eventi cardiovascolari non è stata provata dagli studi attualmente disponibili. Al momento, quindi, la metformina non può essere considerato il miglior comparatore per valutare nuovi farmaci antidiabetici.

Il numero e la qualità degli studi disponibili non sono però ancora sufficienti per un giudizio definitivo e alla luce dei risultati finora in possesso non si può escludere che la metformina aumenti o diminuisca il rischio di mortalità globale o da causa cardiovascolare. Sono certamente necessari ulteriori studi, ma la metformina non può attualmente essere considerato il miglior comparatore per valutare nuovi farmaci ipoglicemizzanti. Non è tuttavia ancora chiaro quale possa essere il comparatore più adatto secondo il profilo rischi/benefici

Nell'editoriale di accompagnamento, l'autore spiega l'importanza di questo studio: il diabete è una patologia estremamente diffusa e in continuo aumento ed è trattata in prima battuta con metformina sulla base dei risultati dello studio UKPDS, che mostravano una riduzione significativa della mortalità sia globale sia da cause cardiovascolari nei pazienti obesi. Il dato di un aumento di mortalità nei soggetti non obesi invece è stato attribuito al caso ed in seguito non più approfondito. L'importanza di questo lavoro sta nella rivalutazione dell'effettivo beneficio della metformina sulla mortalità.

Le conclusioni sono le stesse degli autori dell'articolo: alla luce di questi risultati, non è possibile escludere al di là di ogni ragionevole dubbio che il trattamento con metformina provochi una riduzione o un aumento del rischio di mortalità globale e da causa cardiovascolare. Viene di nuovo sottolineato, infine, che questi risultati vanno interpretati con cautela visto che sono stati inclusi pochi trial nella meta-analisi e pochi pazienti sono deceduti, ma sottolinea l'assoluta importanza di approfondimenti con ulteriori studi che permettano di stabilire con chiarezza il profilo di rischi e benefici della metformina.

Parole chiave: metformina, diabete mellito di tipo 2, mortalità.

Riferimento bibliografico:

Boussageon R, et al., Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med. 2012 Apr;9(4). [Epub 2012 Apr 10]

Note

* *La scala di Jadad è uno strumento validato che serve per valutare la qualità metodologica di un RCT; analizza l'adeguatezza di randomizzazione, doppio cieco e perdita al follow up. Lo score totale può variare da 0 a 5 e si considera di buona qualità un RCT che ottenga un punteggio >3.*

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Vincenzo D'Urso (Università di Catania) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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