



Newsletter numero 173 del 01.09.2015

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

- Rischio di emorragia intracranica in pazienti in terapia con antidepressivi e concomitante assunzione di FANS: uno studio nazionale PSM (Propensity Score Matched)
- Reazioni avverse e interazioni farmacologiche di FANS over-the-counter
- Effetti della metformina sugli outcome materni e fetali in donne gravide obese: uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo (EMPOWaR-Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women)
- Effetto dei corticosteroidi sull'escrezione renale di sodio ed acqua nell'insufficienza cardiaca: valutazione degli effetti del prednisone nel miglioramento della funzionalità renale.
- Depressione, diabete mellito e rischio di demenza: studio di coorte
- Utilizzo del pioglitazone e rischio di cancro della vescica e di altri comuni tumori in soggetti affetti da diabete
- Ictus e rischio di sanguinamento associati alla terapia antitrombotica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare nella pratica clinica

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Pattern di switch per il dispositivo inalatorio a base di budesonide in una popolazione asmatica svedese (ASSURE)
- Intubazione tracheale faccia a faccia in pazienti adulti: i dispositivi Airtraq™, Glidescope™ e Fastrach™ a confronto
- Come migliorare il riconoscimento, la segnalazione e la risoluzione degli incidenti dispositivo-correlati negli ospedali? Uno studio qualitativo

Rischio di emorragia intracranica in pazienti in terapia con antidepressivi e concomitante assunzione di FANS: uno studio nazionale PSM (Propensity Score Matched)

A cura del Dott. Fausto Chiazza

La depressione è una patologia cronica che incide fortemente sulla salute pubblica. Gli antidepressivi possono aiutare efficacemente i pazienti depressi, ma vi sono forti evidenze che questi farmaci possano interagire negativamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Gli antidepressivi, ed in particolare gli SSRI, possono aumentare, soprattutto se associati a FANS, il rischio di emorragie spontanee anormali, soprattutto a livello gastrointestinale. È noto che sia gli antidepressivi che i FANS non causano, se presi singolarmente, emorragie intracraniche. Tuttavia, poco si sa circa il rischio di emorragia intracranica associato all'uso combinato di antidepressivi e FANS.

Scopo di questo studio è stato quello di stimare il rischio di emorragia intracranica confrontando i pazienti trattati con farmaci antidepressivi e FANS contemporaneamente, e quelli trattati con antidepressivi senza FANS.

Per lo studio è stato utilizzato il *Korean Health Insurance Review and Assessment Service database*. Sono stati tenuti in considerazione i dati di pazienti a cui era stato prescritto almeno un farmaco antidepressivo tra il 1 gennaio 2009 e il 31 dicembre 2013.

I pazienti non sono mai stati coinvolti direttamente nello studio. I soggetti in studio erano nuovi utilizzatori di antidepressivi nel periodo in oggetto, senza una storia prescrittiva di antidepressivi nel corso dell'anno precedente. I criteri di esclusione sono stati: presenza di malattie cerebrovascolari, età superiore ai 99 anni, diagnosi di emorragia intracranica alla data d'inizio dello studio, prescrizione per più di un antidepressivo alla data d'inizio studio.

Gli antidepressivi inclusi nello studio sono stati gli antidepressivi triciclici, gli inibitori della ricaptazione della serotonina, gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina, gli inibitori delle monoamino ossidasi e altri (bupropione, ipericina, mirtazapina, tianeptina e trazodone).

Le prescrizioni di FANS sono state ottenute utilizzando l'*Anatomical Therapeutic Chemical codes*.

L'*outcome* primario è stata la mancata ospedalizzazione con diagnosi primaria o secondaria di emorragia intracranica nei primi 30 giorni di *follow-up* del paziente.

Età, sesso, comorbidità, e cotrattamenti sono stati presi in considerazione come possibili fattori confondenti dell'associazione tra uso di antidepressivi ed emorragia intracranica.

Tra le comorbidità sono stati selezionati diabete, BPCO, ipertensione, osteoartrite, artrite reumatoide, osteoporosi, disturbi alcol-correlati, cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, ulcera peptica, demenza, NASH, schizofrenia, neoplasie, infezione da HIV, trapianti, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, malattia delle arterie e delle vene. Acido acetilsalicilico a basso dosaggio, warfarin, eparina, inibitori dell'aggregazione piastrinica, enzimi antitrombotici, inibitori diretti della trombina, inibitori diretti del fattore Xa e altri agenti antitrombotici sono stati scelti come fattori confondenti perché potrebbero aumentare il rischio di emorragie intracraniche attraverso la loro azione sull'emostasi.

Dalle 7 555 863 persone che hanno ricevuto prescrizioni per almeno un farmaco antidepressivo durante il periodo di studio, sono state individuati 5.835.835 nuovi utilizzatori di farmaci antidepressivi.

Un totale di 5 168 833 persone ha incontrato i criteri di inclusione dello studio. Dopo la PSM con un rapporto uno a uno, la coorte usata nell'analisi di antidepressivo in associazione a FANS rispetto a senza FANS ha incluso 4 145 226 persone.

Tra le 5 168 833 persone che hanno utilizzato l'antidepressivo in combinazione con FANS, il *follow-up* medio è stato di 18 giorni e la mediana è stata 14 (*range* 2-30 giorni; interquartile 12-28 giorni).

Le differenze basali nei fattori confondenti (età, sesso, comorbidità e cotrattamenti) tra le coorti del PSM erano statisticamente non significative.

Lo studio ha evidenziato che il rischio di emorragia intracranica era più alto per l'uso combinato di farmaci antidepressivi e FANS rispetto all'uso di antidepressivi senza FANS (*hazard ratio* 1,6,

IC 95% 1,32-1,85). Sono state inoltre riscontrate differenze statisticamente significative nel rischio di emorragia intracranica tra le classi di farmaci antidepressivi.

L'*hazard ratio* associato all'uso concomitante di FANS era più alto tra i maschi rispetto ai pazienti di sesso femminile (2,6 (1,93-3,42) vs 1.2 (0,89-1,57)). Comorbidità e cotrattamenti non sembrano aumentare il rischio di emorragia intracranica con l'utilizzo combinato di antidepressivi e FANS.

L'aggiunta di FANS al trattamento antidepressivo aumenta il rischio di emorragie intracraniche entro 30 giorni dall'inizio del cotrattamento, specialmente negli uomini.

Questo risultato si aggiunge alla prova che conferma l'aumento del rischio con l'utilizzo in combinazione di antidepressivi e FANS.

Parole chiave: Antidepressivi, FANS emorragia intracranica

Conflitto di interessi: Nessuno.

Riferimenti bibliografici: Ju-Young Shin, Mi-Ju Park, Shin Haeng Lee, So-Hyun Choi, Mi-Hee Kim, Nam-Kyong Choi, Joongyub Lee, Byung-Joo Park. *Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study.* BMJ. (July 2015)

Reazioni avverse e interazioni farmacologiche di FANS over-the-counter

A cura del Prof. Andrea Tarozzi

Interazioni tra farmaci (DDIs) sono state segnalate quando i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono somministrati in concomitanza con alcuni farmaci comuni. DDIs possono essere la conseguenza d'interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, d'incompatibilità farmaceutica, di una combinazione di questi meccanismi. In particolare, le interazioni farmacocinetiche rilevanti si verificano quando i FANS competono con altri farmaci per i siti di legame con proteine del plasma. Per valutare il profilo di sicurezza dei FANS è importante distinguere l'utilizzo dei FANS soggetti a prescrizione o *over-the-counter* (OTC), perché molte reazioni avverse da farmaci (ADR) sono correlate con la dose utilizzata. I FANS soggetti a prescrizione sono utilizzati ad alte dosi per periodi prolungati, e sono monitorati per la comparsa di ADR dagli operatori sanitari. Al contrario, i FANS OTC sono impiegati a basse dosi, in maniera occasionale o per brevi periodi, e non sono oggetto di monitoraggio da parte degli operatori sanitari con il rischio di ADR non riconosciuti. Nonostante la maggior parte dei consumatori utilizza FANS OTC secondo le istruzioni riportate nella confezione, una piccola percentuale di consumatori può superare le dosi consigliate, raggiungendo probabilmente un livello di dosi di prescrizione, per le quali è stato caratterizzato il profilo di sicurezza.

L'obiettivo dello studio è stato quello di fare una revisione delle interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti associate ai FANS sulla base sia del tipo di ADR sia di classi di farmaci somministrati in concomitanza ai FANS, con particolare attenzione al farmaco ibuprofene OTC.

La revisione ha valutato ADR e DDIs associate al farmaco ibuprofene, un FANS con un profilo noto di efficacia e sicurezza, sia a dosi di prescrizione (dose massima di 2400-3200 mg/giorno) sia a dosi (dose massima <1,200 mg/giorno) e durata di terapia di OTC (≤10 giorni). Comunque, la revisione ha esaminato, anche, i dati disponibili di ADR e DDIs di altri FANS OTC (ad esempio, naprossene, chetoprofene, diclofenac). Le interazioni descritte per il farmaco ibuprofene si possono estendere anche ad altri FANS OTC, poiché condividono lo stesso meccanismo di azione e molte proprietà farmacologiche (ad eccezione del loro grado di affinità per COX-1 e COX-2). In generale, i rischi d'interazioni farmacologiche di FANS impiegati a dosi e durata di terapia di OTC sono inferiori rispetto alle dosi più alte e all'uso prolungato di FANS soggetti a prescrizione.

Tipo di ADR. Le principali ADR associate ai FANS sono di tipo gastrointestinale (GI), cardiovascolare (CV) e renale. Dalla revisione emerge che il rischio di emorragia GI varia con i

diversi FANS ed è correlato sia alla dose sia alla durata della terapia. L'uso frequente e breve d'ibuprofene a dosi OTC ha un basso rischio di sanguinamento, simile a quello del paracetamolo e inferiore a quello dell'aspirina e di altri FANS come indometacina, naprossene e piroxicam. Il rischio di sanguinamento aumenta se si usano i FANS in concomitanza con l'aspirina e diminuisce se si usano con i farmaci-antiulcera, come gli inibitori della pompa protonica. Tutti i FANS non-aspirina soggetti a prescrizione possono aumentare il rischio trombotico CV. I dati riferiti a FANS OTC sono limitati per consentire una stima della grandezza di rischio trombotico CV: è probabile che questo rischio sia basso, soprattutto nei soggetti giovani con pochi fattori di rischio CV. L'uso a lungo termine di alte dosi di FANS può aumentare anche il rischio d'ictus. Questo rischio non è definito per i FANS OTC. La tossicità renale è una reazione avversa rara per tutti i FANS, e il rischio è elevato nei soggetti con disfunzione epatica o renale grave, sindrome nefrosica con proteinuria, età avanzata, diabete, ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, o stato di disidratazione. I FANS possono ridurre l'effetto terapeutico di diuretici e peggiorare l'insufficienza renale associata alla terapia con ACE-inibitori e sartani. Il rischio di queste interazioni e di tossicità renale è basso per il farmaco ibuprofene OTC.

Poteniali interazioni con altri farmaci. Farmaci antipertensivi: gli studi suggeriscono che i FANS di prescrizione, compreso l'ibuprofene, possono aumentare in maniera modesta la pressione sanguigna quando sono somministrati con sartani e ACE-inibitori. Effetti più deboli sulla pressione sanguigna si registrano anche con farmaci calcio-antagonisti e diuretici. La rilevanza clinica di questi risultati non è chiara, anche se uno studio riporta che gli effetti ipertensivi di farmaci inibitori COX-2 selettivi possono contribuire agli eventi cardiovascolari e di morte. L'impiego d'ibuprofene OTC durante la terapia con farmaci antipertensivi ha un probabile effetto marginale sulla pressione sanguigna considerando l'evidente relazione tra la terapia prolungata con alte dosi di questo FANS e ADR nonché il modesto aumento di pressione sanguigna con questo regime posologico. Tuttavia, rilevante è la potenziale inibizione di efficacia antipertensiva con l'uso cronico di dosi più elevate di FANS. Pertanto, i soggetti ipertesi che richiedono sartani, ACE-inibitori o diuretici tiazidici, come idroclorotiazide devono evitare l'uso cronico di FANS in regime di prescrizione. Antitrombotici: l'effetto clinico d'interazioni farmacologiche tra FANS e aspirina non è chiaro. Per evitare la riduzione della capacità dell'aspirina di prevenire eventi cardiovascolari, FDA raccomanda di assumere ibuprofene 8 ore prima o 30 minuti dopo il rilascio immediato di aspirina (senza rivestimento enterico) per ridurre la probabilità di una potenziale interazione sulla funzione piastrinica. Inoltre, l'ibuprofene dovrebbe essere evitato nei soggetti con asma sensibile all'aspirina. I soggetti in terapia anticoagulante devono essere informati di limitare l'uso di FANS OTC e paracetamolo, perché sono causa, rispettivamente, di aumentato rischio di sanguinamento GI e di sanguinamento generale. Antidepressivi: gli studi mostrano che i FANS aumentano il rischio di emorragie associato agli inibitori selettivi per la captazione di serotonina attraverso la capacità comune di inibire l'aggregazione piastrinica. Non è chiaro se questo rischio persiste con i FANS OTC. Altri studi suggeriscono che ibuprofene e altri FANS non selettivi somministrati a dosi OTC e la durata di assunzione aumentano la probabilità di DDI con il litio diminuendone l'escrezione renale. Si suggerisce, quindi, di aggiustare la dose di litio nei soggetti anziani o con funzione renale alterata. Farmaci antireumatici e chemioterapici: FANS come ibuprofene e naprossene in regime di prescrizione riducono l'eliminazione renale del metotressato con aumento del rischio d'insufficienza renale e pancytopenia. Alcuni studi suggeriscono cautela d'uso anche per FANS in regime di OTC. Non sono state registrate altre DDI clinicamente rilevanti con ADR in soggetti che assumono FANS e chemioterapici o terapie reumatologiche. Effetti sulla salute della donna: gli studi suggeriscono che i FANS possono ridurre gli effetti cardioprotettivi della terapia ormonale sostitutiva, la fertilità e aumentare il rischio di aborto spontaneo. Corticosteroidi: studi preliminari evidenziano che FANS OTC, come ibuprofene e paracetamolo, combinati con corticosteroidi per via orale possono aumentare il rischio di sanguinamento GI.

Gli autori dello studio concludono che i FANS OTC, compreso l'ibuprofene, impiegati come analgesici/antipiretici sono generalmente efficaci e sicuri. Le ADR sono state segnalate soprattutto con FANS in regime di prescrizione somministrati contemporaneamente ad altri farmaci comuni

Nonostante i dati della letteratura confermano un profilo di sicurezza ottimale per l'ibuprofene OTC, soprattutto nei soggetti giovani e sani, gli autori suggeriscono di evitare la somministrazione, o di farlo sotto controllo medico, di FANS OTC nei soggetti anziani già in terapia con alte dosi di FANS, nei soggetti che assumono ACE-inibitori o diuretici (compreso lo spironolattone per l'insufficienza cardiaca) o basse dosi di aspirina per la prevenzione di eventi cardiovascolari.

Conflitti d'interesse: Nicholas Moore è un dipendente dell'Università di Bordeaux. Egli è stato consulente per aziende farmaceutiche come AstraZeneca, Aventis, la Baxter, Boots, GlaxoSmithKline, Helsinn, Novartis, Pfizer, Reckitt Benckiser e Roche. Comunque, Moore non possiede azioni o altri interessi finanziari con queste aziende farmaceutiche. Charles Pollack e Paul Butkerait sono dipendenti di *Pfizer Consumer Healthcare*. Gli autori non segnalano altri conflitti d'interesse in questo lavoro.

Parole chiave: farmaci anti-infiammatori non steroidei, ibuprofene, OTC, ADR, interazioni tra farmaci.

Riferimenti bibliografici: Moore N et al. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jul 15;11:1061-75. doi: 10.2147/TCRM.S79135. eCollection 2015.

Effetti della metformina sugli outcome materni e fetali in donne gravide obese: uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo (EMPOWaR-Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women)

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Gli effetti avversi dell'obesità materna sulle complicanze a breve termine della gravidanza includono pre-eclampsia, parto cesareo, aumentata durata dell'ospedalizzazione materna e neonatale, emorragia materna, mortalità infantile e morte fetale intrauterina. L'obesità in gravidanza è inoltre associata con incremento del peso alla nascita e della massa grassa neonatale, e sempre più dati suggeriscono che possa predisporre a obesità e mortalità prematura della prole nella vita adulta.

Il meccanismo con il quale l'obesità materna porta a questi *outcome* non è chiaro, ma sembrano implicate l'iperglicemia e la resistenza all'insulina.

L'obiettivo dello studio era stabilire se la metformina, farmaco insulino-sensibilizzante, migliorasse gli outcome materni e fetali in donne gravide obese non affette da diabete.

Lo studio, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto tra febbraio 2011 e gennaio 2014 nelle cliniche prenatali di 15 ospedali pubblici del Regno Unito. Sono state arruolate donne di età ≥ 16 anni, tra la 12^a e la 16^a settimana di gestazione, con un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 Kg/m² e normale tolleranza al glucosio. Sono state escluse donne non caucasiche. Gli altri criteri di esclusione erano: diabete pre-esistente; diabete gestazionale in una precedente gravidanza; diabete gestazionale diagnosticato nella gravidanza in studio prima della randomizzazione (glicemia a digiuno ≥ 7.0 mmol/L e glicemia a due ore da carico orale di 75 g di glucosio ≥ 7.8 mmol/L); patologia sistemica richiedente terapia farmacologica cronica o trattamento con corticosteroidi sistemici nei tre mesi precedenti; pregresso parto di bambino con peso $< 3^{\circ}$ percentile; pregressa gravidanza con pre-eclampsia che aveva determinato il parto a < 32 settimane di gestazione; ipersensibilità nota a metformina idrocloride o ai suoi eccipienti; alterata funzionalità epatica (bilirubina > 16 μ mol/L, ALT > 60 UI/L), o renale (urea > 6.6 mmol/L, creatinemia > 85 μ mol/L, sodio > 145 mmol/L, potassio > 5.0 mmol/L); livelli anomali di lattato; disturbi acuti potenzialmente in grado di modificare la funzionalità renale, quali disidratazione richiedente infusione endovenosa, infezione grave, shock, somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati, patologie acute o croniche che potevano causare ipossia tissutale (insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto miocardico, insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, o alcolismo); allattamento in corso; gravidanza gemellare.

Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere metformina orale 500 mg/die (incrementata nel corso di 5 settimane fino a un massimo di 2500 mg/die suddivisi in due o tre somministrazioni), o placebo dalla 12^a-16^a settimana di gestazione al parto. In caso di effetti collaterali la dose era ridotta. La randomizzazione è stata condotta a blocchi e stratificata per sede dello studio e intervallo di BMI (30-39 vs ≥ 40 Kg/m²). Al basale sono state registrate caratteristiche demografiche, anamnesi, e misure antropometriche materne, sono stati condotti un test di tolleranza orale al glucosio e gli screening di funzionalità epatica e renale. Alle pazienti è stato chiesto di tenere un diario dell'assunzione del farmaco e di portare le confezioni a ogni visita dello studio per monitorare la compliance. Le pazienti sono state riviste o contattate telefonicamente alle settimane 18-20, 28, 36 e 40 di gestazione, vicino al momento del parto, e 3 mesi dopo.

L'*outcome* primario era lo Z score del percentile del peso alla nascita dei nati vivi a ≥ 24 settimane gestazionali, aggiustato per sesso, età gestazionale e parità (nullipare vs multipare). Il principale *outcome* secondario era la resistenza insulinica materna a 36 settimane di gestazione (quantificata mediante l'indice HOMA-IR*); gli altri *outcome* includevano: glicemia e insulinemia a digiuno, e glicemia a due ore da carico orale di glucosio a 36 settimane; misure antropometriche e composizione corporea materne e neonatali; indici metabolici e infiammatori materni a 36 settimane, inclusi proteina C-reattiva (PCR), colesterolo, HDL, LDL, trigliceridi, interleuchina 6 (IL-6), leptina, cortisolo sierico, acidi grassi non-esterificati, rapporto tra le forme 1 e 2 dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI); incidenza di basso peso alla nascita (3^o-10^o percentile); incidenza di altri *outcome* avversi materni e neonatali, inclusi i sintomi materni; concentrazione plasmatica materna di metformina; marcatori metabolici (glicemia e insulinemia a digiuno, glicemia a 2 ore da carico orale di glucosio) e infiammatori a 28 settimane.

Delle 449 donne arruolate, randomizzate a placebo (n=223) o metformina (n=226), 434 (97%) sono state incluse nell'analisi intention-to-treat modificata. Al basale, caratteristiche demografiche, anamnesi e misure antropometriche materne erano simili tra i due gruppi. Il 67% delle donne del gruppo placebo (118/177) e il 65% del gruppo metformina (109/167) è stato considerato aderente al trattamento. A 36 settimane di gestazione in 80 donne su 131 (61%) del gruppo metformina le concentrazioni plasmatiche del farmaco erano misurabili. Una dose di 2500 mg/die è stata assunta nel 56% dei giorni dello studio dal gruppo placebo vs il 38% del gruppo metformina, e una dose ≥ 2000 mg rispettivamente nel 68% vs il 62%. Il peso medio alla nascita era 3463 \pm 660 g nel gruppo placebo vs 3462 \pm 548 g nel gruppo metformina. Il percentile del peso medio alla nascita era elevato in entrambi (57.3 \pm 27.9 vs 56.9 \pm 28.6). La proporzione di nati vivi il cui peso era superiore al 90^o percentile era simile (rispettivamente 38/220, 17% vs 31/214, 14%). Lo Z score del percentile del peso alla nascita per i nati vivi a ≥ 24 settimane gestazionali, standardizzato per sesso, parità ed età gestazionale, era simile nei due gruppi (0.2680 \pm 1.0055 vs 0.2464 \pm 1.0179) e la dimensione dell'effetto della metformina sull'*outcome* primario non era significativa (differenza media aggiustata -0.029, 95% IC da -0.217 a 0.158; p=0.76). A 36 settimane gestazionali, non c'erano evidenze di una riduzione del principale *outcome* secondario HOMA-IR (5.98 \pm 2.89 vs 6.30 \pm 4.78, differenza media aggiustata 0.974, 95% IC 0.865-1.097; p=0.67), né di un effetto significativo della metformina sulla glicemia a digiuno (4.42 \pm 0.48 vs 4.35 \pm 0.45 mmol/L, -0.060, 95% IC da -0.163 a 0.043; p=0.25), o a due ore dal carico orale di glucosio (5.96 \pm 1.46 vs 5.70 \pm 1.32 mmol/L, -0.251, 95% IC da -0.565 a 0.062; p=0.12), e sull'insulinemia a digiuno (208.98 \pm 91.12 vs 227.73 \pm 170.50 pmol/L, 1.005, 95% IC 0.901-1.120; p=0.93), al contrario di quanto osservato alla 28^a settimana per glicemia a digiuno e HOMA-IR che erano inferiori nel gruppo metformina vs placebo. La metformina non aveva effetti significativi sull'incremento ponderale materno in gravidanza (7.23 \pm 4.91 vs 6.70 \pm 6.00 Kg, differenza media aggiustata -0.680, 95% IC da -1.863 a 0.503) o sull'indice ponderale neonatale (massa[g]/altezza³[cm] 2.60 \pm 0.41 vs 2.67 \pm 0.50, 1.032, 95% IC 0.996-1.069; p=0.08). Le concentrazioni plasmatiche di IL-6 (3.86 \pm 4.10 vs 2.93 \pm 1.37 mmol/L, differenza media aggiustata 0.847, 95% IC da 0.754 a 0.952; p=0.01) e PCR (9.20 \pm 7.10 vs 7.47 \pm 4.62 mg/L, 0.860, 95% IC 0.743-0.006; p=0.04) erano entrambe significativamente inferiori nelle donne trattate con l'ipoglicemizzante, ma non c'erano differenze negli altri parametri biochimici. Il farmaco non sembrava prevenire né ritardare l'insorgenza di diabete gestazionale, diagnosticato in 26 donne nel gruppo placebo a 28 settimane e 10 donne a 36 settimane vs 11 e 15 rispettivamente nel gruppo metformina (p=0.0718). I sintomi materni di

diarrea e vomito erano più frequenti nel gruppo metformina (rispettivamente 42% vs 19% del placebo, OR 3.113, 95% IC 1.975-4.908; $p < 0.0001$ e 32% vs 22%, OR 1.670, 95% IC 1.064-2.621; $p = 0.03$). L'incidenza di altri outcome avversi, inclusi nascita pretermine, basso peso alla nascita, parto cesareo, ed emorragia postpartum era simile nei due gruppi. La differenza nel numero di donne che hanno riportato l'outcome avverso combinato di aborto spontaneo, interruzione della gravidanza, parto di feto morto, o morte neonatale nel gruppo metformina ($n = 7$) vs placebo ($n = 2$) non era significativa (OR 3.60, 95% IC 0.74-17.50; $p = 0.11$). Il ricovero in un'unità neonatale era meno frequente nel gruppo metformina (7% vs 13% del placebo, OR 0.461 [95% IC 0.236-0.899]; $p = 0.02$). Non sono state osservate altre differenze negli outcome. L'analisi per-protocol dei dati ha confermato i risultati di quella intention-to-treat modificata, con l'eccezione del sintomo materno vomito e della concentrazione di PCR, le cui differenze tra i gruppi non erano più significative, della glicemia a 2 ore da un carico orale di glucosio (differenza stimata -0.312 mmol/L, 95% IC da -0.620 a -0.004 ; $p = 0.0471$) e dell'insulinemia a digiuno (6.04 pmol/L, 5.40 - 6.78 ; $p = 0.0173$) a 28 settimane di gestazione, significativamente inferiori nel gruppo metformina vs placebo.

La metformina non ha un effetto significativo sulla riduzione del peso alla nascita della prole di donne obese non affette da diabete, e non dovrebbe essere utilizzata per migliorare gli outcome della gravidanza in questa popolazione. È necessario un ulteriore follow-up per identificare gli outcome a lungo termine nei nati dalle donne trattate con il farmaco. Lo studio ha fornito le prime evidenze sperimentali dell'implicazione di altri fattori oltre alla glicemia materna nella macrosomia fetale.

Parole chiave: metformina; gravidanza; obesità; peso alla nascita; RCT.

Riferimento Bibliografico

Chiswick C, Reynolds RM, Denison F et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Jul 9. pii: S2213-8587(15)00219-3. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00219-3. [Epub ahead of print]

Note

*HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance): metodo di quantificazione della resistenza insulinica mediante il calcolo (glicemia a digiuno \times insulinemia a digiuno)/22,5.

Effetto dei corticosteroidi sull'escrezione renale di sodio ed acqua nell'insufficienza cardiaca: valutazione degli effetti del prednisone nel miglioramento della funzionalità renale

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

L'insufficienza cardiaca (HF) è una complessa patologia clinica emodinamica caratterizzata da una progressiva insufficienza di pompa e da ritenzione di acqua e sodio. Sebbene gli effetti dei diuretici sulla sopravvivenza rimangano poco chiari, la loro innegabile efficacia nel migliorare i sintomi congestizi li rendono componenti essenziali della terapia dell'insufficienza cardiaca scompensata. Tuttavia, essi provocano effetti diuretici che attivano il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) peggiorando la funzionalità renale. Sono pertanto necessarie nuove strategie terapeutiche per i pazienti con HF. Recenti evidenze indicano che il prednisone può migliorare la risposta renale ai diuretici nell'insufficienza cardiaca. Non è tuttavia nota la dose ottimale di prednisone.

Scopo di questo studio è stato quello di determinare se l'effetto del prednisone sull'escrezione renale di sodio ed acqua fosse dose-dipendente e di esplorare i meccanismi alla base del miglioramento della risposta renale ai diuretici nell'HF.

Il trial clinico "Prednisone for Renal Function Improvement Evaluation Study" (PRIME study) è uno studio prospettico, aperto, non cieco randomizzato, con confronto di dose. Il reclutamento

dei pazienti e la raccolta dei dati è stata eseguita presso il "First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei Province, China. Sono stati reclutati 38 pazienti tra Marzo 2012 e Marzo 2013. I criteri di inclusione prevedevano pazienti ospedalizzati per HF sintomatica, dispnea a riposo o con minima attività, NT-proBNP >1000 pg/ml, LVEF < 40%. I criteri di esclusione includevano qualsiasi condizione, oltre che l'HF, che potrebbe limitare l'uso del prednisone, come una miocardite, cardiomiopatia ostruttiva o restrittiva, interventi chirurgici cardiologici eseguiti nei precedenti 3 mesi, HF acuta scompensata e sindrome coronarica acuta. I partecipanti allo studio erano suddivisi, mediante randomizzazione, in 4 gruppi: un gruppo di controllo, che riceveva trattamenti standard per l'HF, e tre gruppi di pazienti che ricevevano diversi dosaggi di prednisone: dose bassa (15 mg/die,) dose media (30 mg/die) e dose alta (60 mg/die) per 10 giorni. Nell'arco di 3 giorni, sulla base della tollerabilità dei pazienti al farmaco, i gruppi erano rettificati.

L'outcome primario era la produzione quotidiana di urina durante i 10 giorni di trattamento e variazioni dell'escrezione urinaria di sodio nelle 24h, valutata al giorno 5 ed al giorno 10. Outcome secondari erano: la misurazione della creatinina serica (SCr), dei livelli plasmatici di angiotensina II (ANG II) e di aldosterone, dell'attività della renina plasmatica (PRA), dei livelli di citochine pro-infiammatorie come la proteina C reattiva (hs-CRP), il tumor necrosis factor- α (TNF- α), l'interleuchina 13 (IL-13), e l'IL-6.

La randomizzazione era eseguita mediante assegnazione random di numeri generati dal computer.

I risultati ottenuti hanno mostrato che basse dosi di prednisone aumentavano significativamente l'escrezione di urina. Al contrario, gli effetti delle dosi medie e alte erano meno evidenti. Alte dosi di prednisone inducevano una maggiore natriuresi rispetto alle dosi basse: nonostante tali effetti i livelli di creatinina, angiotensina II e di aldosterone non erano elevati. Infine non c'erano differenze nei livelli di citochine pro-infiammatorie tra il gruppo di controllo e i tre gruppi di prednisone.

In conclusione questo studio ha dimostrato che solo le basse dosi di prednisone incrementano significativamente l'escrezione di urina. Tuttavia le dosi alte inducevano una maggiore escrezione renali di sodio rispetto alle dosi basse.

Ci sono diverse limitazioni in questo studio. Innanzitutto lo studio non è stato eseguito in cecità determinando un possibile bias nell'interpretazione dei dati. Inoltre, lo studio non è stato disegnato per determinare gli effetti del trattamento con corticosteroidi sulla mortalità a lungo termine pertanto rimane non definito se il trattamento con corticosteroidi a lungo termine possa avere effetti benefici. Infine, il numero di pazienti troppo basso per avere risultati interpretabili.

Riferimento bibliografico: The Effect of Corticosteroid on Renal Water and Sodium Excretion in Symptomatic Heart Failure: Prednisone for Renal Function Improvement Evaluation Study. Chao Liu, Qingzhen Zhao, Yuzhi Zhen, Jianlong Zhai, Gang Liu, Mingqi Zheng, Guoping Ma, Le Wang, Li Tian, Lishuang Li, Lizhuo Li, Linan Duan, and Kunshen Liu.

Journal of Cardiovascular Pharmacology Publish Ahead of Print 001: 10.1097/FJC.0000000000000282.

Depressione, diabete mellito e rischio di demenza: studio di coorte

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il diabete mellito (DM) e la depressione maggiore rappresentano patologie molto frequenti soprattutto nei Paesi occidentali; inoltre, il 20% della popolazione con DM ha come comorbidità la depressione. I risultati di una recente metanalisi hanno rilevato una relazione bidirezionale tra la depressione e il DM, infatti i soggetti affetti da depressione mostrano una scarsa predisposizione alla modifica del proprio stile di vita e delle abitudini alimentari. La depressione, inoltre, è associata ad un aumento dei livelli di cortisolo e dell'infiammazione e ad un'alterazione del sistema nervoso autonomo, condizioni, queste, che alterano il controllo glicemico. Ne deriva, quindi, che pazienti affetti da DM e depressione hanno un aumentato rischio di complicanze micro- e macrovascolari e di mortalità. Dati disponibili nella letteratura

scientifici hanno, inoltre, evidenziato che il DM e la depressione rappresentano dei fattori di rischio indipendenti per l'insorgenza di demenza. Tuttavia, tali evidenze vengono fuori da studi condotti su popolazioni poco rappresentative e, dunque, non è possibile, ad oggi, definire meglio l'eventuale relazione tra la co-presenza di DM e depressione e aumento del rischio di demenza. Pertanto, anche se la depressione e il DM possono indipendentemente aumentare il rischio di demenza, nessuno studio ad oggi ha analizzato se tale rischio, nei soggetti affetti da entrambe le patologie, sia maggiore per effetto additivo dei due stati patologici.

In tale contesto, al fine di analizzare il rischio di demenza da tutte le cause in soggetti affetti da DM, depressione o entrambe le patologie, è stato condotto uno studio di coorte che ha coinvolto 2,4 milioni di soggetti.

Lo studio è stato condotto utilizzando il registro sanitario - amministrativo danese "Danish Civil Registration System" che identifica univocamente ogni cittadino danese mediante un numero. La coorte è stata selezionata identificando, nell'ambito del suddetto registro nazionale, tutti i soggetti di età ≥ 50 anni, nati in Danimarca, senza demenza, nel periodo compreso tra gennaio 2007 e dicembre 2013. Le variabili primarie indipendenti sono state la presenza di depressione, diabete o entrambe le patologie; la prima è stata identificata o mediante la presenza di diagnosi di depressione, effettuata dallo specialista, o tramite il rimborso di almeno una prescrizione di un antidepressivo, informazioni, queste, disponibili o nel registro danese "Danish Psychiatric Central Research Register" (che contiene tutte le informazioni relative ai ricoveri psichiatrici a partire dal 1969 e alle visite specialistiche di salute mentale dal 1995) o nel "Danish National Prescription Registry" (che contiene le informazioni relative a tutte le prescrizioni dispensate dalle farmacie danesi, incluso il giorno dell'acquisto, a partire dal 1995). I soggetti affetti da schizofrenia, disturbi schizoaffettivi o bipolari sono stati esaminati alla data di diagnosi. La definizione di depressione è stata integrata identificando tutte le prescrizioni di farmaci antidepressivi effettuate dal 1995 al 2013. Non sono state considerate le prescrizioni di antidepressivi triciclici poiché tali farmaci sono utilizzati anche per il trattamento di altre patologie, quali l'insonnia o il dolore né quelle relative al bupropione e trazodone, visto che entrambi non avevano l'indicazione per la depressione nel periodo in studio. Nel periodo compreso tra il 1990 e il 2013 sono stati identificati tutti i soggetti con DM presenti nel registro nazionale "National Diabetes Register". Sono stati, quindi, identificati i casi incidenti di tutti i tipi di demenza nell'ambito dei seguenti registri: il Danish National Patient Register, il Danish Psychiatric Central Research Register e il Danish National Prescription Registry. Circa i due terzi di tutti i casi di demenza in Danimarca sono diagnosticati nell'ambito del sistema sanitario secondario. Anche se la diagnosi di demenza da tutte le cause nell'ambito dei registri Danish National Patient Register e Danish Psychiatric Central Research Register ha un valore predittivo positivo dell'86%, la validità è più bassa per i soggetti di età < 65 anni per sottotipi di demenza. Sono stati identificati tutti i soggetti ospedalizzati e non con diagnosi di demenza effettuata nel periodo compreso tra gennaio 1995 e dicembre 2013. Inoltre, la definizione di demenza è stata integrata con la prescrizione di almeno un inibitore delle colinesterasi o memantina. Le covariate di interesse sono state selezionate a priori in base alla loro disponibilità e la loro potenziale associazione con depressione, DM e rischio di demenza. Informazioni relative allo stato civile sono state reperite tramite il registro Danish Civil Registration System, mentre dal Danish Patient Register è stato possibile ottenere tutti gli accessi ospedalieri per le seguenti patologie: ischemia cardiaca, scompenso cardiaco congestizio, fibrillazione/flutter atriale, trauma cerebrale, malattia cerebrovascolare, malattia cronica polmonare, disfunzione renale, retinopatia e neuropatia. Per il calcolo del rischio (HR) di demenza da tutte le cause e DM e depressione è stato utilizzato il modello di regressione logistica di Cox. I soggetti sono stati seguiti o fino alla diagnosi di demenza, di schizofrenia o disturbo bipolare, fino alla morte, immigrazione dalla Danimarca, compimento del centesimo anno di vita o fino al primo gennaio 2014. Il modello di regressione logistica è stato prima corretto per sesso, stato civile e per periodo di calendario. Successivamente, la correzione è stata fatta per potenziali fattori di collegamento tra DM e depressione e demenza, come diverse comorbidità (ischemia cardiaca, scompenso cardiaco congestizio, fibrillazione/flutter atriale, trauma cerebrale, malattia cerebrovascolare, malattia cronica polmonare) e complicanze tipiche del DM (disfunzione renale, retinopatia e neuropatia). Al fine di ridurre la possibilità che alcune associazioni tra depressione e rischio di demenza da tutte le cause

fossero da attribuirsi alla similitudine tra i sintomi depressivi che compaiono in tarda età e quelli prodromici della demenza, sono stati aggiunti due anni alla data di diagnosi di depressione o a quella relativa alla prima prescrizione di antidepressivi. Inoltre, poiché le linee guida raccomandano che ai soggetti con sospetto di demenza vengano misurati al controllo medico o la glicemia a digiuno o l'emoglobina glicosilata per l'elevata probabilità che subito dopo la diagnosi di demenza venga posta quella di diabete mellito, è stato aggiunto un anno alla data della diagnosi di DM. L'eventuale interazione additiva è stata valutata verificando l'ipotesi nulla di assenza rischio dovuta all'effetto additivo delle due patologie prese in esame. È stata, dunque, effettuata un'analisi di interazione tra DM e depressione utilizzando l'intero campione e stratificando per età; è stata, quindi, calcolata la proporzione attribuibile dovuta all'interazione come misura dell'eccesso di rischio per i soggetti con entrambe le patologie e non altrimenti spiegabile dall'effetto indipendente delle stesse. La proporzione attribuibile (AP) è stata calcolata con la seguente formula: $AP_{(interazione)} = (HR_{depressione+DM} - HR_{depressione} - HR_{DM} + 1) / HR_{depressione+DM}$. Tutte le analisi di interazione sono state corrette per età, sesso, stato civile e periodo di calendario. Sono state poi condotte 2 analisi secondarie: è stata creata una variabile categorica distinguendo l'insorgenza precoce e tardiva di DM considerando l'età di 63 anni come valore medio e per facilitare tale tipo di categorizzazione sono stati selezionati tutti i soggetti nati dopo il 1932. Successivamente, è stata verificata l'associazione tra le variabili indipendenti (DM e depressione) e rischio di diagnosi di demenza di Alzheimer o di demenza vascolare nel modello di regressione corretto per età, sesso, stato civile e periodo di calendario. In un'analisi di sensibilità è stato poi valutato se i risultati ottenuti erano stati influenzati dall'integrazione della definizione di depressione includendo la prescrizione di antidepressivi triciclici. Per tutte le analisi sono stati applicati 2 test di significatività a due code e il valore di p è stato <0,05. La coorte dello studio è stata di 2.454.532 soggetti che hanno contribuito per un totale di 13.834.645 anni/persona di cui 477.133 (19,4%) con diagnosi di depressione, 223.174 (9,1%) con diagnosi di DM e 95.691 (3,9%) con entrambe le patologie. L'età media alla diagnosi iniziale di DM è stata di 63,1 anni (deviazione standard - DS, 12,0), quella relativa alla depressione è risultata di 58,5 (DS, 13,5). Durante il periodo in studio, 59.663 soggetti (2,4%) hanno sviluppato demenza e l'età media relativa alla diagnosi iniziale è stata di 80,9 anni (DS, 8,7). Di questi soggetti, 15.729 (26,4%) aveva solo la depressione, 6.466 (10,8%) solo il DM e 4.022 (6,7%) entrambe le patologie. Il DM da solo è risultato associato ad un aumento del 20% di rischio di demenza da tutte le cause (HR, 1,20; intervallo di confidenza-IC 95%, 1,17-1,23), la depressione all'83% (HR, 1,83; IC 95%, 1,80-1,87) ed entrambe le patologie ad un aumento del 117% (HR, 2,17; IC 95%, 2,10-2,24) e tali risultati si sono leggermente ridotti dopo aver corretto per le comorbidità. Durante il primo anno dopo la diagnosi di depressione il rischio di demenza da tutte le cause è aumentato quasi di 7 volte (HR, 6,75; IC 95%, 6,55-6,95) e successivamente è drasticamente sceso a 2. Durante il primo anno dalla diagnosi di DM il rischio di demenza è aumentato del 31% (HR, 1,31; IC 95%, 1,22-1,40) e, allo stesso modo, ha mostrato un decremento nel periodo successivo, tuttavia, dal decimo anno l'andamento del rischio è aumentato del 42% (HR, 1,42; IC 95%, 1,38-1,47). Tra i soggetti di età <65 anni, il rischio di demenza è risultato rispettivamente pari a 2,93 (IC 95%, 2,71-3,16) con la sola depressione, 1,71 (IC 95%, 1,49-1,97) con il solo DM e 4,84 (IC 95%, 1,49-1,974,21-5,55) con entrambe le patologie. L'effetto combinato di entrambe le patologie sul rischio di demenza da tutte le cause è risultato maggiore rispetto alle stesse prese singolarmente, ovvero la proporzione attribuibile all'interazione è risultata pari a 2,25 (IC 95%, 0,13-0,36; P<0,001) per soggetti più giovani di 65 anni e pari a 0,06 (IC 95%, 0,02-0,10; P=0,001) per quelli di età ≥65 anni. Quando è stato preso in considerazione l'impatto dell'età sull'insorgenza di DM, il rischio per l'associazione tra l'insorgenza precoce di DM e la demenza da tutte le cause è risultato più elevato (HR 1,82; IC 95% 1,73-1,91) rispetto a quella tardiva (HR 1,30; IC 95% 1,24-1,36) (P<0,001). La depressione, DM e la loro combinazione sono risultati associati ad un aumento di rischio di insorgenza di demenza di Alzheimer (HR per DM 1,06; IC 95%, 1,01-1,11; HR per depressione 1,39; IC95%, 1,35-1,44; HR depressione e DM 1,46, IC95% 1,37-1,55), mentre per quella vascolare l'effetto è risultato più pronunciato (HR per DM 1,55; IC 95%, 1,44-1,66; HR per depressione 2,42; IC95%, 2,29-2,55; HR depressione e DM 3,56, IC95% 3,28-3,86).

I risultati di tale studio hanno evidenziato che la depressione e il DM sono entrambi associati ad un aumentato rischio di demenza da tutte le cause, di demenza di Alzheimer e di quella

vascolare. Tale associazione sembra essere più forte nei soggetti con la sola depressione rispetto a quelli affetti solo da DM. I soggetti affetti contemporaneamente da depressione e DM hanno il rischio relativo più elevato di demenza. Infine, l'interazione tra depressione e DM tende ad essere più evidente per i soggetti di età <65 anni.

Tra i limiti dello studio figurano sicuramente la non generalizzabilità dei risultati tenuto conto del fatto che i dati vengono fuori da un unico paese; inoltre, non è possibile escludere il bias da selezione soprattutto per i soggetti con depressione grave visto che la definizione usata per tale patologia è stata la combinazione della diagnosi effettuata dal medico specialista e la prescrizione di antidepressivi. Altri limiti sono rappresentati dall'impossibilità di differenziare accuratamente i diversi sottotipi di demenza e la mancanza di informazioni relative allo stile di vita dei soggetti che, altresì, avrebbero potuto influenzare l'outcome dello studio.

Conflitto di interesse: Gli autori non hanno conflitto di interesse da dichiarare.

Riferimento bibliografico: Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Grøn M, Davydow D, Waldorff FB, Vestergaard M. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jun;72(6):612-9.

Utilizzo del pioglitazone e rischio di cancro della vescica e di altri comuni tumori in soggetti affetti da diabete

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

I dati relativi al profilo di sicurezza dei tiazolidinedioni, una classe di farmaci antidiabete, sono ancora controversi. Infatti, il troglitazone è stato ritirato dal commercio per epatotossicità, mentre l'uso del rosiglitazone è temporaneamente ristretto per problematiche a carico del sistema cardiovascolare.* Il pioglitazone è il solo farmaco della classe usato ancora ad oggi in tutto il mondo. Le preoccupazioni relative all'utilizzo del pioglitazone riguardano soprattutto il rischio di insorgenza di cancro della vescica. Nel 2003, la Food and Drug Administration (FDA) ha richiesto la conduzione da parte dell'azienda produttrice di pioglitazone di uno studio osservazionale a 10 anni per valutare il rischio di cancro della vescica in seguito all'uso dello stesso e, successivamente, è stato esteso tale monitoraggio anche ad altri comuni tumori localizzati in sedi diverse (prostatico, della mammella, polmonare, endometriale, del colon, linfoma non-Hodgkin, pancreatico, renale, rettale e melanoma). Un'analisi ad interim a 5 anni non ha evidenziato alcun incremento in generale del rischio di cancro della vescica, anche se pazienti assuntori di pioglitazone da 2 anni presentavano un piccolo aumento, ma statisticamente significativo, di tale rischio (Hazard Ratio, HR 1,4; IC 95%: 1,0-2,0). L'analisi estesa agli altri tipi di tumore non evidenziava alcuna relazione statisticamente significativa tra pioglitazone e cancro, anche se vi era un aumento del rischio di melanoma e linfoma non-Hodgkin e una riduzione del rischio di cancro del rene. Tuttavia, alcune problematiche, come il numero ridotto di pazienti con cancro esposti al pioglitazone o la massima durata del follow-up dall'inizio dell'assunzione del farmaco inferiore a 6 anni, ha limitato la valutazione di tale correlazione.

La finalità del presente studio è quella di valutare i risultati ottenuti dopo estensione del follow-up sul rischio di insorgenza di cancro della vescica e di altri comuni tumori in seguito all'uso di pioglitazone.

Lo studio è stato condotto su soggetti, affetti da diabete di tipo 1 e 2, selezionati dal Registro sul Diabete del *Kaiser Permanente* nella California del Nord (KPNC). I pazienti selezionati dovevano soddisfare i seguenti criteri di inclusione: diagnosi di diabete a partire dal 1 gennaio 1997, età \geq 40 anni e membro del KPNC; diagnosi di diabete e 40 anni di età tra il 1 gennaio 1997 e il 31 dicembre 2002 per l'analisi del cancro della vescica o il 31 dicembre 2005 per l'analisi degli altri 10 tumori e membro del KPNC al 40° anno di età; diagnosi di diabete e 40 anni o più di età all'atto dell'adesione al KPNC tra il 1 gennaio 1997 e il 31 dicembre 2002 per l'analisi del cancro della vescica o il 30 giugno 2005 per l'analisi degli altri 10 tumori. Il *follow-*

up aveva inizio quando i criteri di inclusione erano soddisfatti per la prima volta e terminava quando si verificava un intervallo superiore a 4 mesi nella prescrizione farmacologica o alla registrazione al KPNC, all'insorgenza di cancro della vescica per l'analisi del cancro della vescica o un altro tipo di cancro per l'analisi degli altri 10 tumori, morte o al 31 dicembre 2012 per l'analisi del cancro della vescica o al 30 giugno 2012 per l'analisi degli altri 10 tumori. L'assunzione continua di pioglitazone o di altri farmaci antidiabete era garantita dalla registrazione di 2 prescrizioni farmacologiche entro un periodo di 6 mesi. Per l'analisi di cancro della vescica, potenziali fattori di confondimento considerati come covariate tempo-dipendenti, oltre al fumo, sono stati: l'uso di altri farmaci antidiabete, l'uso di statine, di ACE-inibitori o sartani, di farmaci per l'ipertrofia prostatica, per l'incontinenza urinaria o per le infezioni delle vie urinarie, urolitiasi e complicanze del diabete. Nel biennio 1994-1996, circa il 19% della coorte di pazienti è stata invitata a partecipare ad un sondaggio al fine di ottenere informazioni dettagliate sulla durata del diabete, razza/etnia, livello di istruzione, assunzione settimanale di alcool, numero totale di pacchetti di sigarette fumate e indice di massa corporea. In questo sottogruppo, è stato valutato se tali variabili potessero rappresentare un fattore di confondimento per l'associazione pioglitazone/cancro e se potesse essere un fattore di confondimento di fondo in tutta la coorte, data la mancanza di informazioni dettagliate al riguardo provenienti dal *database* elettronico utilizzato.

Poiché il *database* elettronico era talvolta incompleto di informazioni, è stata condotta anche un'analisi di tipo caso-controllo *nested* nell'ambito della coorte. Pertanto, dalla coorte iniziale, sono stati selezionati tutti quei soggetti con nuova diagnosi di cancro della vescica dal 1 ottobre 2002 al 23 marzo 2012. La data "indice" era rappresentata dalla data della diagnosi di cancro. Per ogni caso di cancro della vescica è stato selezionato in maniera *random* un controllo (vivo, in monitoraggio e non affetto da tumore), effettuando un appaiamento dei pazienti per sesso, età ($\pm 2,5$ anni) e tempo dall'inserimento nel registro alla data indice (del caso) (± 6 mesi). Ulteriori informazioni sulla durata del diabete, storia di fumo, esposizioni professionali, uso di catetere permanente e frequenza di infezioni del tratto urinario sono state raccolte fino alla data indice mediante interviste telefoniche con un questionario standardizzato. Il fumo di sigaretta è stato classificato sulla base del numero totale di pacchi consumati negli anni prima della data indice. La durata del diabete è stata classificata come ≤ 5 anni, 6-10 anni, >10 anni e sconosciuta. L'insorgenza di pregresse infezioni del tratto urinario è stata classificata con 0, 1-2, o >2 infezioni precedenti.

Per l'analisi statistica, è stato utilizzato il modello di regressione di Cox per il calcolo del rischio relativo aggiustato (*Relative Hazard*, HR) di cancro della vescica o di altri tumori associato all'uso di pioglitazone (*ever use*). Il gruppo di riferimento per tutte le analisi è stato quello dei "non utilizzatori" di pioglitazone (variabile nel tempo) (*never use*), che includeva i soggetti che non ricevevano farmaci antidiabete, quelli con meno di 2 prescrizioni di pioglitazone nell'arco di 6 mesi e che usavano altri farmaci antidiabete diversi dal pioglitazone.

La correzione migliore per i modelli di analisi di cancro della vescica ha incluso le seguenti covariate: età dei pazienti all'ingresso nella coorte, anno di ingresso nella coorte, sesso, razza/etnia, altri farmaci antidiabete, fumo, altre patologie del tratto urinario, reddito medio familiare, insufficienza cardiaca congestizia, cancro non della vescica, insufficienza renale, concentrazione di emoglobina A1c, interazione tra concentrazione di emoglobina A1c e nuova diagnosi di diabete, durata del diabete e proteinuria (4 modelli utilizzati, di cui il 4° comprendeva tutte le variabili citate). Per l'analisi degli altri 10 tipi di cancro, il modello utilizzato era simile. Test di regressione lineare sono stati inclusi in tutti i modelli per valutare se il rischio di qualsiasi cancro potesse incrementare o diminuire all'aumentare del tempo all'assunzione, della dose e della durata d'uso del pioglitazone. È stata condotta anche un'analisi di sensibilità, tenendo conto delle stesse variabili. È stata effettuata, inoltre, una analisi *post hoc* per valutare possibili *bias* nelle associazioni tra uso di pioglitazone e cancro della vescica o di altri tumori. L'analisi caso-controllo era simile a quella primaria sull'intera coorte, ad eccezione del fatto che è stata utilizzata la regressione logistica per calcolare gli *Odds Ratios* (OR).

La coorte finale comprendeva 193.099 soggetti affetti da diabete, di cui 34.181 avevano ricevuto pioglitazone durante il *follow-up*. La coorte comprendeva 59.070 soggetti che avevano ricevuto una nuova diagnosi di diabete tra il 1 gennaio 1997 e il 31 dicembre 2002. Durante il periodo di *follow-up* (1.624.308 persone-anno), 51.927 (26,9%) pazienti sono morti per cause diverse dal cancro della vescica, 74.285 (38,5%) hanno abbandonato il registro o hanno avuto

un minor beneficio farmacologico, 1.261 (0,65%) hanno ricevuto una diagnosi di cancro della vescica e 65.626 (34,0%) non presentavano cancro della vescica ed erano membri del KPNC al termine del *follow-up*. L'ultimo gruppo comprendeva il 55% dei soggetti esposti al pioglitazone e il 29% dei non esposti. Le covariate, tranne che per il sesso femminile, differivano tra i due gruppi (*ever use* e *never use*), ma la differenza era piccola per la maggior parte delle variabili. Il primo gruppo era rappresentato da soggetti più giovani e che più comunemente avevano una concentrazione di emoglobina A1c al basale $\geq 10\%$ e che erano stati trattati con metformina, sulfoniluree e insulina.

La durata media del *follow-up* è stata di 7,2 anni (intervallo: 0,1-16,0 anni) nel gruppo dei non utilizzatori di pioglitazone. Tra gli assuntori di pioglitazone, la durata media della terapia è stata di 2,8 anni (intervallo: 0,2-13,2 anni) durante un *follow-up* medio di 6,1 anni (intervallo: 0,2-13,3 anni). Alla fine del *follow-up*, il 31,8% dei soggetti ricevuti pioglitazone aveva cominciato l'assunzione del farmaco più di 8 anni prima, il 35,8% più di 4 anni e il 32,7% aveva ricevuto più di 40000 mg. L'incidenza (grezza) di cancro alla vescica era rispettivamente di 89,8 e 75,9 per 100.000 anni-persona negli utilizzatori e nei non utilizzatori di pioglitazone. Lo stadio del tumore non differiva tra i due gruppi. Nel modello con la migliore correzione (modello 4), non vi era associazione tra l'uso di pioglitazone e il rischio di cancro della vescica (HR 1,06; 95% IC:0,89-1,26). Allo stesso modo (modello 4), l'uso di altri farmaci antidiabete, come metformina, sulfoniluree, insulina e altri tiazolidinedioni (troglitazone e rosiglitazone), non era associato in maniera statisticamente significativa al rischio di cancro alla vescica, con HRs compresi tra 0,91 e 1,09.

Nessuna delle categorie relative al tempo prima dell'inizio della terapia con pioglitazone, durata della terapia, dose cumulativa, o test per la regressione lineare tra queste categorie, sono stati associati in maniera statisticamente significativa al rischio di cancro della vescica. Tassi di incidenza grezzi (per 100.000 anni-persona) e HR per le categorie più alte erano > 8 anni dall'inizio dell'assunzione, 125,8 (HR 1,20; 95% IC:0,83-1,75), una durata maggiore di 4 anni, 113,7 (HR 1,16; 95% IC:0,87-1,54) e una dose cumulativa superiore a 40000 mg, 101,4 (HR 1,07; 95% IC: 0,79-1,44).

Ulteriori analisi sono state condotte al fine di valutare le differenze tra i risultati dell'analisi *ad interim* condotta a 5 anni e i risultati del *follow-up* prolungato. L'HR più alto osservato in correlazione alla durata d'uso era di 4,1 a 6 anni dall'utilizzo (HR 1,29; 95% IC: 0,91-1,82), anche se non era statisticamente significativo, né con l'uso per più di 2 anni (HR 1,09; 95% IC: 0,88-1,36). Il dosaggio cumulativo tra 28000 e 40000 mg ha raggiunto la significatività statistica (HR 1,53; 95% IC: 1,07-2,18), ma mai superiore a 40000 mg (HR 1,07; 95% IC: 0,79-1,44). Nel sottogruppo di soggetti con nuova diagnosi di diabete, al momento dell'ingresso nella coorte (n=59.070), non vi era alcuna evidenza di aumento del rischio di cancro della vescica per un uso a breve o a lungo termine di pioglitazone.

Per quanto concerne l'analisi caso-controllo per il rischio di cancro della vescica, tra il 1 ottobre 2002 e il 23 marzo 2012 vi erano 700 soggetti eleggibili dalla coorte iniziale con una nuova diagnosi di tale cancro. Tra i soggetti eleggibili per entrambi i gruppi, la percentuale di partecipazione è stata dell'80% nei casi e del 69% nei controlli. Il gruppo dei partecipanti era di poco più giovane dei non partecipanti. I pazienti del gruppo dei casi avevano una storia di fumo più seria rispetto ai controlli (23% vs 13%), un'occupazione correlabile al cancro della vescica (44% vs 34%) ed erano maggiormente bianchi non ispanici (73% vs 58%). Dall'analisi è emerso che l'associazione tra uso di pioglitazone e cancro della vescica era simile a quella osservata nell'analisi dell'intera coorte (OR, 1,14; 95% CI, 0,79-1,65) (tabella 4). Dopo aggiustamento per le principali variabili (es. razza/etnia, storia di fumo, occupazione associata al cancro della vescica, frequenza delle infezioni delle vie urinarie e livelli di emoglobina A1c), l'OR era di 1,18 (95% IC: 0,78-1,80). Non è stata osservata alcuna correlazione statisticamente significativa tra l'assunzione di pioglitazone in termini di aumento del tempo al trattamento, della durata del trattamento e della dose cumulativa e l'incremento del rischio di cancro della vescica.

Per quanto riguarda l'analisi per il rischio degli altri 10 tumori più frequenti, alla fine del *follow-up* in una coorte di 236.507 soggetti, circa il 16% (n=38.190) erano stati trattati con pioglitazone. La durata media del *follow-up* per gli utilizzatori di pioglitazone e i non utilizzatori è stata rispettivamente di 5,4 anni (intervallo: 0,2-12,6 anni) e 6,5 anni (intervallo: 0,2-15,3 anni). Vi sono stati 15.992 soggetti della coorte che hanno ricevuto una nuova diagnosi di cancro in uno o più dei 10 siti precedentemente indicati, con un minimo di 629 casi di tumore

del retto ad un massimo di 3777 casi di cancro alla prostata. L'uso del pioglitazone è stato associato ad un aumento del rischio di cancro della prostata (HR 1,13; 95% IC: 1,02-1,26) e ad un aumento del rischio di cancro del pancreas (HR 1,41; 95% IC: 1.16-1.71). Il valore degli HR per l'associazione tra uso di pioglitazone e altri tumori (diversi da quelli della prostata e del pancreas) variava tra 0,81 e 1,15, con IC al 95% che comprendeva l'unità. Per quanto riguarda il rischio di cancro in correlazione all'assunzione di altri farmaci antidiabete, è stata condotta un'analisi analoga per il pioglitazone ed è emerso che l'insulina è associata ad una riduzione del rischio di cancro della prostata (HR 0,90; 95% IC: 0,81-0,99). Gli utilizzatori di metformina (HR 1,21; 95% IC: 1,02-1,43), insulina (HR 2,34; 95% IC: 1,97-2,78), sulfoniluree (HR 1,49; 95% IC: 1,22-1,81) e quelli che non hanno mai avuto 2 prescrizioni di un farmaco antidiabete della stessa classe nell'arco di 6 mesi (HR 1,55; 95% IC: 1,02-2,36) erano singolarmente associati ad aumento del rischio di cancro del pancreas. L'analisi del sottogruppo di pazienti che ha risposto al sondaggio (nel biennio 1994-1996) ha evidenziato che le variabili considerate potevano rappresentare solo un piccolo fattore di confondimento nell'intera coorte.

La valutazione dei risultati relativi ad un follow-up più esteso sul rischio di insorgenza di cancro della vescica e di altri comuni tumori in seguito all'uso di pioglitazone, ha evidenziato che non vi sono associazioni statisticamente significative tra gli assuntori di pioglitazone e l'aumento del rischio sia di cancro della vescica che di altre forme di cancro (mammella, polmone, endometrio, colon, rene, retto, linfoma non-Hodgkin e melanoma). Tuttavia, l'uso di tale farmaco è stato associato ad un aumento del rischio di cancro della prostata e di cancro del pancreas.

L'attuale analisi, condotta dopo circa 16 anni di *follow-up*, ha mostrato dati contrastanti rispetto alla precedente analisi *ad interim* a 5 anni, in cui non era stata evidenziata alcuna associazione tra pioglitazone e cancro, ma si osservava un aumento del rischio quando l'uso era superiore a 2 anni di trattamento. Molti tumori, incluso quello della vescica, sembra insorgano a seguito di una più prolungata esposizione farmacologica. Tuttavia, l'attuale analisi dimostra che in più di 12.000 soggetti esposti a più di 4 anni al pioglitazone non presentano un incremento del rischio di cancro della vescica. Pur non essendo tale studio incentrato sui rischi correlati ad una latenza o ad un uso prolungato di pioglitazone, i dati ottenuti dovrebbe risultare confortanti per i pazienti, i clinici e le autorità regolatorie. Tuttavia, l'aumento del rischio di cancro della prostata e del pancreas correlato al pioglitazone richiede ulteriori indagini al fine di stabilirne una reale correlazione causale.

Come evidenziato da *Sharfstein JM et al.* nell'*editoriale di accompagnamento*, le 3 analisi presentate in tale studio sono state ben condotte e, nonostante una precedente analisi *ad interim* avesse evidenziato una correlazione tra pioglitazone e cancro della vescica, i risultati attuali dell'analisi di coorte e del caso-controllo dimostrano che tale relazione non sussiste. Tuttavia, non può essere escluso un lieve incremento di tale rischio. Inoltre, secondo gli autori, è potenzialmente infondata la correlazione causale con l'incremento del rischio di altri due tipi di tumore, a livello del pancreas e della prostata, poiché è possibile che abbiano influito, in tali casi, altri fattori, quali casualità, confondimento di fondo e nesso di causalità inverso. I dati di tale studio fanno emergere nuove informazioni, infine, sul profilo di sicurezza del pioglitazone e riflettono la natura dinamica di molte problematiche di sicurezza correlate ai farmaci.

Parole chiave: diabete, pioglitazone, cancro della vescica, studio di coorte e caso-controllo *nested*, *follow-up* esteso.

Note:

* In data 23 settembre 2010, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha sospeso l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti rosiglitazone in tutta l'Unione europea e, con tempestività, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha disposto il divieto di vendita in Italia di tutte le specialità medicinali contenenti rosiglitazone (Avandia®, Avandamet® e Avaglim®).

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato supportato da Takeda. Alcuni autori hanno avuti finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, Ehrlich SF, Mamtani R, Bilker W, Vaughn DJ, Nessel L, Van Den Eeden SK, Ferrara A. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA. 2015 Jul 21;314(3):265-77.
Sharfstein JM, Kesselheim AS. The Safety of Prescription Drugs. JAMA. 2015 Jul 21;314(3):233-4 (editoriale).

Ictus e rischio di sanguinamento associati alla terapia antitrombotica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare nella pratica clinica

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

La fibrillazione atriale non valvolare (NVAF) è la più comune forma di aritmia cardiaca, che interessa circa 5,2 milioni di persone negli Stati Uniti. Il tasso di ictus ischemico tra i pazienti con NVAF, è da 2 a 7 volte maggiore rispetto ai soggetti senza NVAF. Le linee guida raccomandano nella NVAF, l'uso di anticoagulanti orali per prevenire il tromboembolismo e suggeriscono il mantenimento del corretto livello di *International Normalized Ratio* (INR) nei pazienti trattati con warfarin. Attualmente l'evidenza che dimostri una correlazione tra ictus e rischio di sanguinamento con la terapia antitrombotica (anticoagulante o antiplastrinica) è limitata.

Lo studio ha valutato le associazioni tra i differenti trattamenti antitrombotici (warfarin - *Time in Therapeutic Range* (TTR) $\geq 55\%$, warfarin TTR $< 55\%$, warfarin off, aspirina on, aspirina off e nessun trattamento con antitrombotici) ed i loro esiti clinici (ictus, embolia sistemica [SE] e sanguinamento maggiore) per i pazienti con NVAF a rischio moderato di ictus (*Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke 2 or transient ischemic attack* [CHADS₂] punteggio ≥ 1).

Questo studio osservazionale di coorte retrospettivo è stato condotto considerando i differenti trattamenti antitrombotici ed i tempi diversi di trattamento o non trattamento per ciascun individuo. La popolazione in studio è stata identificata dal *Kaiser Permanente Southern California* (KPSC). I pazienti con nuova diagnosi di fibrillazione atriale (*International Classification of Diseases, Ninth Revision Clinical Modification* [ICD-9-CM] 427.31, ≥ 30 giorni) durante una visita ambulatoriale o il ricovero, sono stati identificati tra Gennaio 2006 e Dicembre 2011. La prima data di diagnosi è stata definita come la data indice ed i pazienti sono stati seguiti fino all'esito di interesse, o al termine dell'arruolamento, o al decesso, o a Dicembre 2012. Gli individui con storia di diagnosi di fibrillazione atriale, ablazione, cardioversione, prescrizione di warfarin, o una visita presso la clinica anticoagulante durante i 12 mesi precedenti la data indice, sono stati esclusi per assicurare l'inclusione dei soli pazienti con nuova diagnosi di NVAF. Sono stati inoltre esclusi, i pazienti con età inferiore a 18 anni alla data indice, quelli senza continuità terapeutica nei 12 mesi precedenti la data indice (intervalli ≤ 30 giorni sono stati trattati come continui), quelli con una gravidanza in qualsiasi momento durante l'intero periodo di follow-up, e quelli con malattie valvolari (intervento o sostituzione valvolare) nei 12 mesi precedenti la data indice. Dalla coorte finale, sono stati esclusi i pazienti trattati con i nuovi farmaci anticoagulanti orali (dabigatran e rivaroxaban: N=101) a causa della ridotta dimensione del campione, ed i pazienti che avevano una sola prescrizione di warfarin, ma che non sono stati seguiti presso una clinica anticoagulante (N=133).

Trattamento con warfarin (TTR $\geq 55\%$, TTR $< 55\%$, eventi warfarin off)

Gli eventi associati a warfarin sono stati definiti utilizzando le prescrizioni, le misurazioni di laboratorio dell'INR, e i dati provenienti dalla clinica. La data di inizio di un evento è stata definita come la prima data di prescrizione di warfarin, e la data di fine è stata definita come la prima data di uno dei seguenti punti: (1) la data della dimissione dalla clinica; o (2) la data di copertura più recente (ultima data prescrizione più i giorni terapia) più 80 giorni aggiuntivi per la variabilità individuale all'uso di warfarin; o (3) la data di valutazione dell'INR più 80 giorni aggiuntivi dalla data di dimissione. TTR è stato calcolato con il metodo di interpolazione lineare espresso come percentuale del tempo di osservazione, definito in questo studio come ogni evento da trattamento con warfarin. Sulla base del TTR, i pazienti sono stati stratificati in 2

gruppi diversi (warfarin TTR \geq 55%, warfarin TTR <55%). Il tempo di non trattamento successivo all'uso di warfarin è stato considerato come periodo "warfarin off".

Trattamento con solo aspirina (eventi *aspirina on*, *aspirina off*)

Durante l'intero periodo *warfarin off* sono stati valutati l'uso di aspirina a basso dosaggio (75 - 325 mg) in EMR, le annotazioni sui registri e i dati di prescrizione. Per l'uso di aspirina, sono stati applicati \pm 180 giorni per il primo e l'ultimo utilizzo ed in questo periodo i pazienti sono stati considerati "*aspirina on*". Il tempo di non trattamento successivo all'uso di aspirina è stato considerato come periodo "*aspirina off*".

Nessuna terapia (evento "senza terapia")

Alcuni pazienti non sono mai stati trattati con warfarin o aspirina. Per questo gruppo di pazienti, tutto il tempo di follow-up è stato considerato come evento "senza terapia".

Gli esiti di interesse sono stati ictus e/o SE (ictus/SE) e sanguinamento maggiore. La diagnosi di dimissione ospedaliera primaria per ictus (ICD-9-CM di 430, 431, 433.xx, 434.xx, 436.xx) e /o SE (444.0, 444.1, 444.2x, 444.8x, 444.9, 557.x, 593.81) è stata definita come esito. Il sanguinamento maggiore è stato definito: come emorragia intracranica o qualsiasi altro sanguinamento (gastrointestinale, intraspinal, intraoculare, pericardico, intrarticolare, intramuscolare) associato ad un ricovero ospedaliero; come trasfusione di sangue di 2 o più unità di sangue intero o globuli rossi; come riduzione dell'emoglobina \geq 2 g/dL; come trattamento medico o chirurgico; o come decesso.

Un totale di 1782 ictus ed SE e 3528 eventi di sanguinamento maggiore sono stati identificati da 23297 pazienti durante i 60021 anni-persona (PY) di follow-up. I tassi più bassi di ictus/SE e sanguinamento maggiore sono stati osservati in warfarin TTR \geq 55% (ictus/SE: 0,87; 95% CI 0,71-1,04) per 100 PY; sanguinamento maggiore: 4,91; 95% CI 4,53-5,28 per 100 PY, che è risultato simile al tasso di sanguinamento negli eventi da aspirina (4,95; 95% CI 4,58-5,32) per 100 PY. Gli eventi da warfarin TTR \geq 55% sono stati associati ad una riduzione del 77% del rischio di ictus/SE (rischio relativo - RR=0,23; 95% CI 0,18-0,28; $p < 0,0001$) in confronto a quelli senza terapia. L'insorgenza più elevata di ictus/SE è stata osservata durante i periodi di nessun trattamento (*warfarin off*, *aspirina off* e senza terapia). Gli eventi da warfarin TTR < 55% e di *aspirina on* sono stati associati rispettivamente ad una diminuzione del 20% e dell'26% del rischio di ictus/SE rispetto a quelli senza terapia. Gli eventi da warfarin TTR <55%, sono stati associati ad un rischio quasi raddoppiato di sanguinamento rispetto a quelli senza terapia (RR 1,93; 95% CI 1,74-2,14; $p < 0,0001$), al contrario di warfarin TTR \geq 55% vs i senza terapia (RR 0,84; 95% CI 0,76-0,93; $p = 0,001$).

Questo studio dimostra che nei pazienti con NVAf la terapia con warfarin TTR maggiore, è associata ad una riduzione di ictus/SE. Sono state invece osservate notevoli differenze nel rischio di sanguinamento tra il gruppo warfarin TTR \geq 55% e warfarin TTR <55% che potrebbero essere dovute al controllo relativamente difficile dell'INR.

Il punto di forza principale di questo studio è stata la fonte unica dei dati su un'ampia coorte di pazienti. Tuttavia, questo studio ha dei limiti dovuti all'analisi osservazionale: 1) l'accuratezza (valore predittivo positivo) e la completezza dei dati in KPSC in termini di trattamento con warfarin, non sono state convalidate. Inoltre, non sono stati validati i periodi aggiuntivi (ad esempio, 80 giorni di trattamento con warfarin e 180 giorni per il trattamento con aspirina) utili a determinare gli eventi della terapia antitrombotica; 2) le informazioni sui decessi non erano complete, dato che gli avvisi sui decessi vengono trasmessi al KPSC successivamente; 3) un altro limite di questo studio può essere l'intercambiabilità tra i codici ICD-9-CM utilizzati per definire gli eventi ictus emorragico ed emorragia intracranica; 4) la mancanza di randomizzazione può aver portato a *selection bias*. I pazienti ad alto rischio di sanguinamento hanno meno probabilità di ricevere una terapia antitrombotica, e la stima dell'effetto di trattamento rischia di essere errata quando questi fattori non vengono osservati o controllati; 5) i nuovi farmaci anticoagulanti orali non sono stati considerati in questo studio a causa del piccolo campione che poteva influenzare l'analisi; 6) i risultati dell'analisi non sono generalizzabili dal momento che questo studio ha valutato solo i pazienti in KPSC. La maggior parte dei pazienti trattati con warfarin sono gestiti da cliniche specializzate nell'anticoagulazione, che possono portare ad un maggiore TTR o percentuale di eventi più bassi rispetto alla terapia tradizionale.

La continuazione della terapia antitrombotica così come il mantenimento di un adeguato livello

di TTR è utile a prevenire l'ictus, riducendo gli eventi emorragici.

Parole chiave: ictus/SE, warfarin, aspirina, studio osservazionale

Conflitto di interessi: An: borsa di ricerca da Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Genentech. Niu, Rashid: compenso da Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Meissner, Aranda, Bruno: dipendenti di Bristol-Myers Squibb. Mendes, Dills: dipendenti di Pfizer. Lang, Jazdzewski, Le: nessuno.

Riferimenti bibliografici

An J et al. *Stroke and Bleeding Risk Associated With Antithrombotic Therapy for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Clinical Practice*. *Lancet Oncol* 2015;16:656-66

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Pattern di switch per il dispositivo inalatorio a base di budesonide in una popolazione asmatica svedese (ASSURE)

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

L'asma è una malattia respiratoria cronica che richiede un attento e personalizzato trattamento, in cui dovrebbero essere considerati almeno tre diversi fattori: il trattamento farmacologico, il dosaggio e il dispositivo di rilascio. Nonostante la somiglianza tra i vari dispositivi, è importante ricordare che le diverse terapie per l'asma non si possono considerare interscambiabili, in quanto sono stati osservati problemi in seguito al cambio di dispositivo utilizzato. Per ottenere un effetto terapeutico ottimale, la scelta del dispositivo deve essere fatta con il medico curante, tenendo presente le necessità, la situazione generale e preferenze del paziente. Uno dei fattori chiave per una corretta terapia è una adeguata educazione del paziente all'utilizzo dell'inalatore, assicurando una buona tecnica per l'inalazione e *compliance*. Cambiare dispositivo inalatorio senza una corretta educazione può aumentare il rischio di un non corretto utilizzo con una conseguente riduzione della dose rilasciata.

In ogni caso, l'aumento della spesa per il trattamento e terapia dell'asma, ha comportato misure di contenimento dei costi con una conseguente pressione da parte dei medici a prescrivere dispositivi meno costosi.

Il budesonide è indicato per il trattamento dell'asma in accordo alle linee guida GINA (*Global Initiative for Asthma*). In Svezia, dove i pazienti con asma sono trattati principalmente dal sistema sanitario primario, sono disponibili tre dispositivi inalatori di polvere (*Dry powder inhaler*, DPI) contenenti budesonide.

Gli analoghi dispositivi, Giona Easyhaler (Orion Pharma, Espoo, Finland) e Novopulmon Novolizer (Meda, Solna, Sweden), sono commercializzati ad un prezzo inferiore rispetto al primo dispositivo DPI a rilascio di budesonide disponibile ovvero il Pulmicort Turbhaler (AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden). Anche se gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato la bioequivalenza per gli steroidi nei tre dispositivi disponibili, ci sono comunque differenze per quanto riguarda la modalità di rilascio del farmaco e di utilizzo.

Lo scopo di questo studio di coorte osservazionale e retrospettivo è stato quello di fornire una più approfondita conoscenza sulle conseguenze derivanti dal cambiamento di dispositivo di inalazione su pazienti asmatici trattati con DPI a rilascio di budesonide.

Lo studio ha coinvolto 46 centri (21 privati e 25 pubblici) della contea di Västra Götaland, una regione che copre approssimativamente il 20% della popolazione svedese ed è stato condotto dal 1 luglio 2005 al 31 ottobre 2013. La data indice è stata definita come la data della prima prescrizione di un DPI con budesonide; la data di *switch* come la data di prescrizione di un DPI con budesonide diverso da quello precedentemente prescritto. Non sono state raccolte informazioni circa le ragioni dello *switch*. I pazienti idonei avevano un'età ≥ 6 anni con una diagnosi di asma (ICD-10-CM J45) nei 3 mesi dopo la prima prescrizione di un DPI con

budesonide. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (ICD-10-CM J44) e i pazienti a cui era stato prescritto ipatropio (ATC R03BB01) o tiotropio bromuro (ATC R03BB04).

Per quanto riguarda gli *outcome* dello studio, i consulti ovvero i controlli effettuati all'interno del sistema sanitario e visite ambulatoriali da specialisti. Episodi di esacerbazione sono stati definiti come ricoveri legati all'asma o prescrizione di corticosteroidi orali (ATC: H02AB) o di antibiotici (ATC: J01AA o J01CA). Infine, tra i β_2 agonisti a breve durata d'azione sono state considerate le prescrizioni di salbutamolo (R03AC02) e di terbutalina (R03AC03), mentre tra i β_2 agonisti a lunga durata d'azione, salmeterolo (R03AC12), formoterolo (R03AC13) e indacaterolo (R03AC18).

Complessivamente sono stati identificati 15169 pazienti (con un'età media 40 anni, di cui 8767 donne) in trattamento con un DPI a rilascio di budesonide durante il periodo dello studio; di questi, 2544 pazienti utilizzavano il dispositivo Giona Easyhaler, 741 il Novopulmon Novolizer e i rimanenti 11884 il Pulmicort Turbuhaler. Tra i pazienti affetti da asma identificati, 598 hanno cambiato dispositivo rispetto a quello a rilascio di budesonide, 2598 pazienti sono passati a una combinazione di corticosteroidi inalati e β_2 agonisti a lunga durata d'azione e altri 10428 hanno invece continuato ad utilizzare il dispositivo inizialmente prescritto fino alla fine dello studio; inoltre sono stati registrati 367 decessi durante lo studio. Nel complesso sono stati, quindi, esclusi questi 13991 pazienti dalle successive analisi.

Un incremento dei pazienti che hanno cambiato dispositivo utilizzato è stato osservato a partire dal 2011, anche se non state osservate differenze nella frequenza di *switch* tra strutture private e pubbliche.

Il maggior numero di pazienti che hanno cambiato dispositivo sono passati dal Pulmicort Turbuhaler al Giona Easyhaler (n=531) e dal Turbuhaler al Novoplumon novolizer (n=111). Inoltre, un paziente è passato dal Novolizer al dispositivo Easyhaler, uno dal Novolizer al Turbuhaler, 15 dall'Easyhaler al Novolizer e 33 pazienti affetti da asma sono passati dall'Easyhaler al Turbuhaler.

Il confronto *pair-wise* dei pazienti che avevano effettuato lo *switch* del dispositivo rispetto a quelli avevano mantenuto il dispositivo iniziale ha portato all'identificazione di 2 coorti di 463 pazienti ciascuna con caratteristiche simili. Dopo questa analisi, il tasso di esacerbazioni in seguito allo *switch* del dispositivo è risultata pari a 0,40 e 0,32 per paziente all'anno rispettivamente nel gruppo *switch* e non-*switch* (p=0,047); il numero di consulti dopo lo *switch* sono stati 2,57 nel gruppo *switch* e 2,26 nel gruppo non *switch*. Le prescrizioni di β_2 agonisti a breve durata d'azione sono risultate superiori nel gruppo di pazienti che aveva cambiato dispositivo rispetto al gruppo di pazienti senza *switch* (1,32 vs 1,21), mentre le prescrizioni di β_2 agonisti a lunga durata d'azione mostravano un andamento opposto (0,56 vs 0,60).

Per valutare i possibili fattori predittivi di uno *switch* del dispositivo, è stata effettuata un'analisi caso-controllo *nested*. I risultati mostrano come i pazienti che avevano modificato dispositivo erano in media 4,5 anni più giovani con valori inferiori di MPR (*medication possession rate*); inoltre, l'utilizzo di β_2 agonisti a lunga durata d'azione è risultato significativamente inferiore nel gruppo *switch* (0,37 vs 0,60; p<0,001).

I pazienti affetti da asma che avevano effettuato una visita di controllo il giorno stesso dello *switch* con informazioni disponibili per un anno dopo lo *switch* (n=214) sono stati confrontati con i pazienti che non avevano, invece, effettuato alcun controllo (n=116); i due gruppi non mostravano differenze un anno dopo lo *switch* per quanto riguarda consulti ospedalieri ed esacerbazioni della patologia, ma i pazienti che non si erano sottoposti ad un iniziale controllo al momento dello *switch*, mostravano un aumento delle visite ambulatoriali durante l'anno successivo (2,01 vs 0,81; p<0,001).

Una volta effettuato lo *switch*, i pazienti che si erano sottoposti a controlli prima, hanno continuato con maggiore probabilità ad utilizzare il nuovo dispositivo (82%) rispetto agli altri pazienti (74%). I pazienti che non avevano effettuati controlli hanno mostrato anche una maggiore probabilità di tornare indietro al primo dispositivo nel corso di un anno dal cambiamento (17,8%) rispetto ai pazienti sottoposti a controlli (12%).

Gli autori sottolineano anche come uno studio retrospettivo osservazionale come quello condotto possa avere delle limitazioni, ma ne evidenziano anche alcuni punti di forza come il fatto di aver selezionato i pazienti affetti da asma all'interno del sistema sanitario primario senza restrizioni di età, impiego e assicurazione sanitaria.

In conclusione, sia i pazienti con asma che i medici in Svezia sembrano restii a cambiare il dispositivo utilizzato solo sulla base del costo. In questa popolazione, il cambio di dispositivo è risultato associato con un peggiore controllo della patologia; nel caso di uno switch è perciò necessaria una corretta educazione e follow-up per garantire un corretto controllo della patologia, anche in una popolazione affetta da asma debole.

Parole chiave: budesonide, dispositivo di rilascio, asma.

Conflitto d'interesse: Alcuni degli autori sono dipendenti AstraZeneca, finanziatrice dello studio.

Riferimento bibliografico:

Ekberg-Jansson A et al., Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int J Clin Pract.* 2015. doi: 10.1111/ijcp.12685.

Intubazione tracheale faccia a faccia in pazienti adulti: i dispositivi Airtraq™, Glidescope™ e Fastrach™ a confronto

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'intubazione tracheale in alcuni pazienti traumatizzati può risultare non semplice nel caso di limitato accesso al paziente, sospetta lesione alla spina dorsale, presenza di collare rigido, vie aeree con pervietà difficoltosa o sanguinamento.

Il laringoscopio Macintosh, pur essendo considerato il gold standard per l'intubazione tracheale, risulta difficile da usare in presenza di lesione al rachide cervicale per i movimenti di flessione-estensione del collo o impiego della maschera oro-facciale. La maschera laringea per intubazione (ILMA; Fastrach™, Laryngeal Mask Company, Henley on Thames, UK) è di solito raccomandata come presidio nell'emergenza-urgenza extra-ospedaliera. La Fastrach™ permette, infatti, la ventilazione durante l'intubazione senza muovere il collo; inoltre il gonfiaggio della cuffia protegge da potenziale inspirazione di sangue. L'uso di Airtraq™ (Prodol Meditec SA, Vizcaya, Spain) e di Glidescope™ (Verathon Medical Ltd, Bothell, USA) ha ridotto il numero di tentativi di intubazione ed possibili flessioni del rachide cervicale in casi di intubazione tracheale extra-ospedaliera rispetto all'impiego del laringoscopio. Inoltre entrambi questi dispositivi medici sono dotati di monitor portatili posizionabili a fianco del paziente durante la manovra di intubazione. Questi tre diversi dispositivi medici giocano un ruolo fondamentale nei casi di rianimazione per grave trauma non esistendo un'unica tecnologia applicabile a tutte le situazioni di emergenza. Diverse posizioni di intubazione sono state descritte per facilitare la manovra e creare un accesso limitato di aria in vittime d'incidenti soccorse al di fuori dell'ospedale, come ad esempio la posizione a cavalcioni, inversa, faccia a faccia, di lato, in ginocchio, da seduti o da distesi ma fino ad oggi queste tecniche sono state per lo più studiate su manichino e poco sul paziente.

Scopo della ricerca è stato il confronto fra le proprietà di Airtraq™ rispetto a quelle dei dispositivi Glidescope™ e Fastrach™ in pazienti supini distesi per terra ed accessibili solo dal lato sinistro.

In questo studio sono stati arruolati 120 pazienti presso l'*Anaesthesiology and Reanimation* del *Kocaeli University Medical Faculty* (Umuttepe, Kocaeli, Turchia). I criteri di inclusione sono stati: stato fisico ASA I o ASA II secondo la classificazione dell'*American Society of Anesthesiologists*; un indice di massa corporea (BMI) <35; chirurgia elettiva con intubazione tracheale. I criteri di esclusione sono invece stati: infezione delle vie aeree superiori nei 10 precedenti giorni; tumore delle vie aeree; precedente chirurgia al collo o alla tiroide; gravidanza; vie aeree difficoltose (ad esempio punteggio di Mallampati = III o IV; distanza fra i denti incisivi <3 cm; BMI >35; distanza tiro-tiromentoniera >6 cm). Tutti i pazienti sono stati trattati con 0.03 mg/kg di midazolam, preossigenati per 3-5 min con 100% di ossigeno usando una maschera facciale, anestetizzati con propofol (3 mg/kg) e fentanyl (1 µg/kg), ventilati con

maschera orofacciale impiegando sevoflurane ed ossigeno, e monitorati tramite elettrocardiogramma, pressione sanguigna non invasiva, pulsossimetria, livelli di CO₂ di fine espirazione. Per ogni soggetto sono stati registrati i seguenti parametri: età, sesso, altezza, peso, caratteristiche delle vie aeree (distanza tiromentoniera, distanza sternomentoniera, distanza fra gli incisivi, morfologia dentale (presenza/assenza di protesi, etc.), protrusione della mandibola, classificazione di Mallampati con fonazione. I soggetti sono stati randomizzati in 3 gruppi Airtraq™, Glidescope™ e Fastrach™ ed intubati da personale con esperienza in anestesia da almeno 4 anni e con almeno 50 intubazioni corrette con ognuno dei dispositivi medici. Il Glidescope™ presenta una lama con curvatura di 60° ed uno stiletto dedicato, ed è collegato tramite filo ad un monitor con schermo di 6.4 pollici a cristalli liquidi (LCD). L'Airtraq™ Avant ha un canale dedicato per guidare l'inserzione del tubo con un monitor LCD di 5.6 pollici collegato con rete wireless. Come esito primario è stato scelto il tempo di intubazione. Sono state inoltre registrate in cieco eventuali problematiche peri- e post-intervento (ad esempio intubazione esofagea, iposseмия, danno mucosale, disfagia, broncospasmo etc.).

Il tasso di successo nella procedura di intubazione con i dispositivi Airtraq™, Glidescope™ e Fastrach™ è risultato essere paragonabile (rispettivamente 100%, 98% e 90%, $p=0,07$). Il tempo di inserzione dell'Airtraq™ [pari a 8,5 (6–11) s] è stato quello più breve, seguito da quelli ottenuti col Glidescope™ [pari a 11 (7–19) s] e con il Fastrach™ [16,5 (14,3–21,8) s; $p<0,001$]. Il tempo impiegato per l'intubazione con Airtraq™ [14 (10,3–18,8) s] è risultato essere più ridotto rispetto a quelli ottenuti con il Glidescope™ [25 (18–45) s], ed il Fastrach™ [46,5 (40–65) s; $p<0,001$]. Il dispositivo Glidescope™ ha richiesto un numero maggiore di manovre di ottimizzazione ($p=0,009$) e di tentativi di intubazione ($p=0,004$) rispetto all'Airtraq™. L'intubazione esofagea ($p=0,001$) ed il danno mucosale sono state complicanze presenti soprattutto con l'impiego di Fastrach™ ($p=0,03$).

In conclusione, lo studio ha evidenziato che l'uso di Airtraq™ permette tempi più veloci d'inserzione e d'intubazione, raggiungendo valori migliori nella classificazione di Cormack Lehane. Inoltre questo presidio richiede un numero inferiore di manovre di ottimizzazione, associato a poche complicanze peri- e post-operatorie e a minori tentativi di intubazione rispetto ai dispositivi Glidescope™ e Fastrach™ durante l'intubazione tracheale faccia a faccia.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: rianimazione, intubazione tracheale, laringoscopia

Riferimenti bibliografici

Arslan ZI, et al. Face-to-face tracheal intubation in adult patients: a comparison of the Airtraq™, Glidescope™ and Fastrach™ devices. *J Anesth*. 2015 doi: 10.1007/s00540-015-2052-6.

Come migliorare il riconoscimento, la segnalazione e la risoluzione degli incidenti dispositivo-correlati negli ospedali? Uno studio qualitativo

A cura del Dott. Dario Botti

L'FDA definisce un dispositivo medico come uno strumento utilizzato per diagnosticare, trattare o prevenire una malattia senza l'utilizzo di un effetto farmacologico sull'uomo.

Nonostante gli indiscutibili benefici, i *device* possono essere pericolosi: molti incidenti avvenuti nelle strutture di cura hanno avuto ampia eco sui media a causa di danni, *recall* e *class-action* perpetrate dai pazienti danneggiati. Tali *device* hanno incluso cateteri, sistemi d'infusione, strumenti chirurgici, reti chirurgiche, pacemaker, *stent*, defibrillatori e protesi impiantabili.

Nel 2003 uno studio che ha analizzato 65826 incidenti sanitari, ha ricondotto il 43,4% di essi al malfunzionamento di un dispositivo medico.

La sorveglianza *post-marketing* utilizzata per raccogliere tutti i dati di eventi avversi occorsi per l'uso di un DM ha permesso di evidenziare i rischi connessi all'utilizzo dei *device*: rimane importante ricordare a tutto il personale sanitario come sia importante segnalare qualsiasi

evento avverso avvenuto. In letteratura manca sufficiente evidenza circa i fattori che influenzano il ruolo dei sanitari relativo alla dispositivivigilanza.

Lo scopo dello studio è stato i) analizzare i fattori che influenzano il riconoscimento, la segnalazione e la risoluzione degli incidenti dovuti a device e ii) descrivere le barriere e le iniziative esistenti e/o raccomandate per migliorarne il riconoscimento, la segnalazione e la risoluzione focalizzando l'attenzione sul ruolo potenziale di medici e infermieri.

In questo studio clinici e infermieri sono stati intervistati con un questionario telefonico di circa 30 minuti per verificare i fattori che influenzano il riconoscimento dell'incidente, la segnalazione e la conclusione del caso, e sono stati registrati. Le interviste sono state condotte fra il settembre e il dicembre 2013 in due ospedali universitari Canadesi. È stata poi effettuata una revisione sistematica sui fattori che influenzano la segnalazione degli eventi avversi.

Per evitare il rischio di campioni asimmetrici sono stati intervistati 6 clinici provenienti da ogni ospedale, con specializzazioni diverse e quindi esposti all'utilizzo di dispositivi diversi (2 chirurghi generali, 2 chirurghi ortopedici, 2 chirurghi vascolari, 2 cardiocirurghi, 2 radiologi interventisti). Inoltre sono stati reclutati 4 infermieri (2 da ogni ospedale) con esperienza in unità di cura intensiva e camere operatorie. Le interviste sono state inviate via posta elettronica ed è stata richiesta una firma elettronica nell'invio dopo la compilazione.

Gli intervistati hanno dichiarato che gli incidenti avvenuti hanno coinvolto sia dispositivi medici per emodialisi che macchine rianimatorie, sia pompe d'infusione che *device* impiantabili, come cateteri, *stent*, e filtri per la vena cava inferiore. Suture meccaniche sono state interessate e menzionate dai clinici come *device* facilmente coinvolti in incidenti durante un intervento, anche se un cardiologo ha sottolineato che gli errori dipendono anche dall'abilità del chirurgo che le usa.

I fattori legati al riconoscimento dell'evento hanno incluso la competenza dello staff e la sua esperienza, la performance del dispositivo medico e le sue avvertenze d'uso, mentre i fattori legati alla segnalazione dell'evento hanno incluso errori nella compilazione del report, il mancato feedback su come le informazioni circa l'evento hanno modificato o migliorato la *compliance* d'uso del dispositivo sia la condivisione delle informazioni ottenute.

Molti intervistati hanno riportato che le direzioni delle strutture ospedaliere caldeggiavano la segnalazione in quanto poteva diventare un'opportunità di crescita per tutto lo staff.

A seconda dell'ospedale i sanitari possono segnalare l'evento direttamente al produttore e, in certi casi, consegnare il *device* incriminato al fabbricante. Alcuni ospedali hanno al loro interno dei registri di raccolta degli eventi avversi correlati ai DM, ma tutto avviene in maniera molto discontinua.

I fattori che hanno influenzato la risoluzione dell'evento hanno incluso soprattutto educazione e un training continuo sul corretto utilizzo dei DM, la condivisione delle informazioni, la cultura istituzionale e le azioni preventive. È pratica comune per i clinici discutere circa gli eventi avversi avvenuti in modo da migliorare la qualità nella cura dei pazienti, partecipando inoltre a riunioni per condividere le informazioni con i colleghi e discutere potenziali soluzioni al problema.

Possibili ostacoli alla segnalazione dei problemi hanno incluso conflitto d'interessi, mancata educazione e *training* degli operatori sanitari, mancata *compliance*, mancato feedback da parte delle ditte produttrici, basso impatto sulla cura del paziente nell'immediato.

I risultati raccolti con le interviste telefoniche hanno suggerito che sussistono fattori multipli che influenzano la segnalazione di eventi avversi correlati a dispositivi medici, provocando anche possibili errori medici. Lo studio risulta quindi d'aiuto per proporre alle direzioni sanitarie delle strutture di cura un sistema di sorveglianza più serrato, in modo da migliorare la sicurezza del paziente e la presa in carico dell'assistenza sanitaria.

Parole chiave: segnalazione spontanea, incidenti da dispositivi medici, dispositivivigilanza

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Polisena J. et al. How can we improve the recognition, reporting and resolution of medical device-related incidents in hospitals? A qualitative study of physicians and registered nurses. *BMC Health Serv Res.* 2015; 15: 220. doi: 10.1186/s12913-015-0886-0.

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
ISSN 2282-474X

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

| | |
|------------------------------------|--|
| Direttore responsabile | Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino) |
| Vice-Direttore | Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) |
| Coordinatori | Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) |
| Web Editor | Dott. Federico Casale (Università di Torino) |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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.
