



SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione
sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 269 del 15.01.2020

**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

- Come calcolare la dose di farmaco adeguata ai bambini con obesità: revisione della letteratura sui farmaci più prescritti in pediatria
- Cannabinoidi per il trattamento dei disturbi mentali e dei sintomi dei distrbi mentali: una review ed una meta-analisi
- Gli effetti oculari delle pillole contraccettive orali. Valutazione su: macula, strato delle fibre nervose retiniche, strato delle cellule gangliari e spessore coroideale
- Utilizzo di rituximab o ciclosporina nel trattamento della nefropatia membranosa.
- Metformina nella prevenzione del carcinoma epatocellulare nei pazienti diabetici: risultati di una revisione sistematica

Come calcolare la dose di farmaco adeguata ai bambini con obesità: revisione della letteratura sui farmaci più prescritti in pediatria

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'obesità infantile è, secondo l'OMS, tra le problematiche più preoccupanti per la salute mondiale del XXI secolo, con stime di 124 milioni di bambini colpiti nel mondo. Oltre alle comuni patologie pediatriche quali asma, otite media, febbre, questi bambini presentano anche comorbilità associate all'obesità, quali ipercolesterolemia, ipertensione, diabete di tipo 2, che necessitano di terapie farmacologiche. Tuttavia, la scelta della dose ottimale in questi bambini è una delle più importanti sfide in campo pediatrico. In linea alle raccomandazioni derivanti da studi di farmacocinetica elaborati sugli adulti (sani) e trasferiti alla popolazione pediatrica tramite scale allometriche che prevedono la riduzione della dose considerando che il bambino è più piccolo, la dose pediatrica si stabilisce in linea generale in base al peso corporeo. Ma nel caso di un bambino obeso, questo calcolo potrebbe essere non esatto, considerando che il suo peso corporeo potrebbe essere uguale, se non superiore, a quello di un adulto, a fronte, però, di un'immaturità dello sviluppo di organi e sistemi. Oltretutto, nel calcolo della dose ottimale pediatrica, devono essere considerati anche altri fattori specifici correlati al fenotipo patologico dei bambini obesi. Una recente revisione ha evidenziato che circa i due terzi dei bambini obesi sono trattati con dosi sub-terapeutiche o sovra-terapeutiche - almeno per quanto riguarda i farmaci a stretto indice terapeutico - esponendo il bambino al rischio di fallimento terapeutico o di comparsa di eventi avversi.

È stata condotta una revisione delle evidenze di farmacocinetica, farmacodinamica e dose-finding, specifici nell'obesità, dei farmaci più frequentemente utilizzati nei bambini in ambito ospedaliero e ambulatoriale, con particolare interesse verso quei trattamenti per comorbilità associate all'obesità.

È stata generata una lista di 22 farmaci più comunemente prescritti nel 2017 ai bambini in ospedale, tramite un'analisi del *Pediatric Health Information System* (PHIS), bancadati di utilizzazione di risorse cliniche di 45 ospedali negli Stati Uniti; similmente, sono stati selezionati i 15 farmaci più comunemente prescritti tra il 2002 e il 2010 in bambini non ospedalizzati, in conformità ai risultati dello studio di Chai *et al.* che hanno analizzato due ampie banchedati di prescrizione farmaceutica ambulatoriale. Da una ricerca eseguita su PubMed relativa ai *termini MeSH* che includevano le seguenti parole chiave, peso, altezza, obesità, bambini, pediatria, adolescenti, sono stati identificati studi sui farmaci selezionati e, successivamente, è stata ampliata la ricerca agli studi sui farmaci utilizzati per trattare le comorbilità in bambini obesi (tra cui ipercolesterolemia, ipertensione, insulino-resistenza). Difatti, seppure non frequentemente prescritti nella popolazione pediatrica, questi farmaci hanno maggiore probabilità di essere prescritti nei bambini obesi, e, quindi più pertinenti allo scopo della revisione. Di seguito sono riportati i risultati salienti della revisione.

Strategie per il calcolo della dose di farmaco**Scala allometrica**

L'utilizzo della scala allometrica consente di calcolare il dosaggio in base alle misure antropometriche. Tra quelle proposte per il calcolo della dose, il peso corporeo totale sembra essere quella più appropriata per alcuni farmaci ma non per tutti. Ad esempio, questo approccio sembra fornire risultati accettabili per clindamicina, vancomicina, cefazolina e ceftriaxone, ma non per gentamicina, azitromicina e voriconazolo che possono essere sovradosati con il rischio di comparsa di reazioni avverse. Per gestire questa variabilità di dosaggio tra farmaci, è stato proposto di considerare anche le caratteristiche fisico-chimiche del farmaco stesso, in base alle quali si assume che un farmaco di natura lipofila, e quindi con un volume di distribuzione maggiore nel paziente obeso, richiederebbe un dosaggio iniziale più alto per raggiungere la concentrazione ottimale plasmatica e, quindi, tissutale nell'organo/tessuto bersaglio. Tuttavia, la complicazione sta nel dover considerare nel calcolo quella quota di farmaco che, "sequestrata" dal tessuto adiposo e successivamente rilasciata, potrebbe spiegare la correlazione non prevedibile tra il grado di lipofilia di un farmaco e la sua

distribuzione. Per i farmaci di natura idrofila tale correlazione farmacocinetica è ancora meno chiara.

Misure antropometriche alternative proposte per il calcolo della dose ideale nel paziente pediatrico obeso sono il BMI, l'area di superficie corporea (BSA), il peso corporeo ideale e il peso corporeo della massa magra. Tuttavia, il calcolo di ognuno di questi indicatori include la componente "altezza" che in un paziente obeso con comorbilità che impattano sulla crescita lineare del bambino potrebbe essere sfalsata. Difatti, i bambini obesi o in sovrappeso tendono ad essere più alti rispetto ai bambini normo-peso nel periodo dell'infanzia fino alla pubertà, quando invece l'aumento di statura, atteso, sembra essere rallentato. Oltre all'altezza, anche la dimensione degli organi può variare e giocare un ruolo chiave soprattutto nel calcolo della dose di quei farmaci metabolizzati da questi organi.

Approccio sulla base delle caratteristiche fisiologiche

Considerando che non esiste un'unica misura antropometrica adeguata al calcolo della dose terapeutica nel bambino obeso, un'alternativa può essere rappresentata dalla valutazione dell'impatto dei cambiamenti fisiologici sulla farmacocinetica.

Nello specifico, un bambino obeso presenta un aumento del volume ematico, dell'*output* cardiaco e del flusso ematico splenico ed epatico, oltre ad un'alterazione della concentrazione delle proteine plasmatiche. La combinazione di tutte queste anomalie fisiologiche può comportare una variazione del volume di distribuzione di alcuni farmaci che non è contemplata se si considera solo la dimensione corporea (e le misure antropometriche). Inoltre, l'ipertrofia, correlata all'obesità, di alcuni organi deputati al metabolismo ed eliminazione dei farmaci, come rene e fegato, e la conseguente alterazione del flusso ematico da e verso tali organi, influenza la *clearance* totale del farmaco, così come la steatosi epatica non alcolica può associarsi a stati infiammatori che alterano l'attività metabolica degli enzimi del CYP450.

In questo quadro complesso, i modelli computerizzati di farmacocinetica e farmacodinamica capaci di sintetizzare le caratteristiche fisiologiche del bambino obeso sembrano offrire risultati promettenti, in linea però alla qualità del dato disponibile per il bambino obeso che viene inserito nel sistema.

Sintesi delle evidenze per farmaci usati in ambito ospedaliero

Il numero degli studi di farmacocinetica in pediatria è in crescita, in particolare per le aree di interesse che comprendono i farmaci anestetici e gli antibatterici ad uso ospedaliero. Tali priorità sono dettate dalla necessità di saper maneggiare farmaci che non vantano di un ampio indice terapeutico e che possono comportare complicazioni come gravi eventi avversi o fallimenti terapeutici in caso di mancato raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche.

Anestetici

Dalla valutazione complessiva degli studi di farmacocinetica disponibili sui farmaci anestetici principalmente usati in bambini obesi, propofol, fentanyl, midazolam e morfina, è emersa una variazione significativa della farmacocinetica di questi anestetici, con necessità di modificare le strategie per il calcolo della dose. Gli studi, che consideravano sia la dose di carico sia quella di mantenimento, valutati singolarmente, fornivano raccomandazioni diverse sull'approccio esatto per calcolare il dosaggio nei bambini obesi.

I risultati discordanti degli studi sul *propofol* nei bambini obesi proponevano il peso corporeo totale come misura determinante la *clearance* del farmaco per il calcolo della dose di mantenimento e il peso della massa magra, e quindi, una dose più bassa rispetto al bambino normopeso, per il calcolo della dose di induzione.

Studi di confronto sul *fentanyl* in infusione in pazienti che si sottopongono a chirurgia bariatrica evidenziano valori del volume di distribuzione sovrapponibili tra bambini obesi e normopeso, ma un aumento della *clearance* in quelli obesi, probabilmente dovuto all'aumento della circolazione ematica. La strategia di calcolo della dose proposta si basa sul peso corporeo ideale o della massa magra, piuttosto che sul peso corporeo totale, confermata anche da uno studio sulla popolazione adulta che evidenzia la possibilità di incorrere in sovradosaggio basandosi sul peso totale.

Nei bambini obesi è emerso un marcato aumento del volume di distribuzione periferico di *midazolam*, somministrato per infusione continua, indicando la necessità di aumentare la dose iniziale per ottenere l'esposizione terapeutica. Sono stati osservati anche valori di *clearance* più

elevati nei bambini rispetto agli adulti obesi, ipotizzando una ridotta attività del CYP3A negli adulti; pertanto, l'estrapolazione dei dati di farmacocinetica dalla popolazione obesa adulta a quella obesa pediatrica potrebbe non essere così lineare.

Sul *rocuronio* non sono disponibili dati su bambini obesi, ma studi sulla popolazione adulta suggeriscono che l'azione muscolo-rilassante è prolungata quando la dose di farmaco è calcolata in base al peso totale, e che la durata dell'azione di intubazione senza complicazioni è più breve, confermando che la dose di rocuronio dovrebbe essere calcolata sulla base del peso ideale.

Antibatterici

Alla luce del fatto che il peso corporeo è stato identificato come valore predittivo di fallimento terapeutico degli antibiotici in setting ospedaliero, questa è l'altra classe di farmaci di cui esistono robuste evidenze nei bambini con obesità, in particolare per vancomicina, cefazolina e clindamicina, comunemente prescritti in ambito ospedaliero.

Non sono emerse differenze significative da un punto di vista clinico tra i bambini trattati con *vancomicina* con e senza obesità, né in termini di *clearance* né di volume di distribuzione, sebbene i risultati non siano molto uniformi. Difatti, nei bambini obesi sono state osservate concentrazioni minime iniziali più alte quando la dose è stata calcolata in base al peso corporeo totale (in media 14,4 µg/mL vs 10,5 µg/mL; $p < 0,001$), pur tuttavia rimanendo nel normale range terapeutico. In un altro studio, nel tentativo di raggiungere le concentrazioni minime, sono state aumentate le dosi giornaliere di vancomicina in adolescenti di diverso peso corporeo ed è stato osservato che quelli con peso maggiore presentavano concentrazioni minime più elevate rispetto agli altri gruppi. Differenze sono state osservate anche tra bambini di diversa età. Sintetizzando, vista la mancanza di differenze cliniche, si raccomanda di calcolare la dose in base al peso corporeo totale.

Raccomandazioni simili sono pervenute per clindamicina e per cefazolina, l'antibiotico più utilizzato in ambito ospedaliero in profilassi operatoria, vista la mancanza di differenze significative per volume di distribuzione e *clearance* tra bambini obesi e normopeso, senza superare la dose massima tollerata di 2-3 g.

Paracetamolo

Nonostante il suo elevato utilizzo in ambito ospedaliero, oltre quello come farmaco OTC, le evidenze sulla farmacocinetica del paracetamolo in bambini obesi sono molto scarse. L'unico studio disponibile effettuato su bambini obesi e con steatosi epatica non alcolica, non mostrano differenze nella concentrazione plasmatica di paracetamolo dopo singola somministrazione orale di 5 mg/kg; sono state identificate, tuttavia, concentrazioni più elevate plasmatiche e urinarie del metabolita glucuronide, suggerendo un'aumentata attività della glucuronosiltransferasi epatica nel fegato steatosico. Questo comporta la necessità di aumentare la dose iniziale di paracetamolo per evitare un fallimento terapeutico, ma al tempo stesso potrebbe comportare un aumento della tossicità epatica per sovrapproduzione di metaboliti tossici.

Sintesi delle evidenze sui farmaci prescritti in setting ambulatoriale

Nonostante l'ampio utilizzo di farmaci nella popolazione pediatrica, pochissime sono le informazioni raccolte dalle evidenze scientifiche nei bambini con obesità.

Mancano dati di farmacocinetica di supporto per il calcolo della dose per i più comuni farmaci prescritti, amoxicillina, sola e in combinazione con clavulanato, cefdinir, cefalexina, prednisolone, ibuprofen, trimethoprim/sulfametossazolo, idrocodone/paracetamolo, metilfenidato, destrometorfano/fenilefrina/clorfeniramina, prednisone, amfetamina/destrometorfano.

Alcuni studi sull'uso dei *corticosteroidi* per via orale hanno riportato uno scarso assorbimento orale e aumento della *clearance* plasmatica in bambini obesi, con conseguente diminuzione dell'efficacia, potenzialmente spiegata dalla ipercolesterolemia di base associata all'obesità.

Uno studio su *azitromicina* per il trattamento di polmonite acquisita in comunità denuncia che l'aumento di peso corporeo è associato ad una riduzione dell'efficacia ma non suggerisce alcuna raccomandazione per il calcolo della dose.

Bambini obesi, al contrario, rispondono meglio al trattamento di 24 settimane con *montelukast* per il controllo dell'asma rispetto a bambini in normo peso.

Restando nell'area della patologia asmatica, diverse evidenze suggeriscono che le dosi standard dei *farmaci utilizzati per via inalatoria* nel controllo della patologia non sono sufficienti nei bambini obesi, anche se studi di *dose-finding* in questi bambini sono scarsi. Uno dei più grandi studi clinici in pediatria, su oltre 1000 bambini con obesità e circa 2000 senza, ha evidenziato che la risposta al trattamento, tramite valutazione spirometrica e della sintomatologia, di una singola dose standard di *albuterolo* era inferiore nei bambini obesi; dallo stesso studio è emerso che i bambini obesi avevano più probabilità di richiedere un trattamento con corticosteroidi e β_2 agonisti a lunga durata d'azione (fluticasone/salmeterolo) per controllare la sintomatologia. Alcuni studi retrospettivi sulla popolazione adulta obesa trattati con fluticasone/salmeterolo hanno evidenziato tempi più lunghi di raggiungimento del picco spirometrico e un rischio doppio di esacerbazione dell'asma rispetto ai pazienti normopeso. Tuttavia non ci dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica a supporto delle evidenze di farmacodinamica negli adulti.

Sintesi delle evidenze sui farmaci prescritti per altre comorbilità dell'obesità

Statine

L'ipercolesterolemia, oltre ad essere una delle principali comorbilità nell'obesità infantile, è anche un fattore di rischio di sviluppo di cardiopatie nella vita adulta; le statine sono considerate il trattamento di prima linea in pazienti a partire dagli 8 anni di età. Studi di farmacocinetica su adulti e bambini confermano che il grado di lipofilia della molecola non basta da solo come fattore predittivo della esposizione terapeutica sistemica rispetto al BMI del paziente. Studi di farmacogenetica su pravastatina e genotipo recettoriale su cui agisce, SLC01B1, hanno evidenziato una correlazione positiva tra dose fissa di pravastatina e BMI.

Antipertensivi

Per quanto l'ipertensione sia una delle principali comorbilità nell'obesità infantile, sono molto limitati i dati di farmacocinetica sul calcolo della dose appropriata di antiipertensivo in questi bambini. Uno studio clinico di piccole dimensioni, ma i cui risultati sono stati confermati da studi di farmacocinetica sulla popolazione adulta, ha evidenziato dal confronto tra 16 bambini obesi e 17 non obesi trattati con la stessa dose (mg/m^2) di calcio antagonisti una minore risposta pressoria nei bambini obesi.

Risultati simili sono emersi anche dagli studi sui β -bloccanti, in particolare per quelli ad alto grado di lipofilia (propranololo, metoprololo), che mostravano una differenza significativa del volume di distribuzione tra obesi e non obesi, differenza che si attenuava quando l'analisi era aggiusta per il peso totale corporeo.

Non esistono dati di farmacocinetica in pediatria per ACE inibitori e sartani, tuttavia uno studio di farmacodinamica non evidenzia differenze nella risposta terapeutica tra bambini obesi e normopeso. La scarsa numerosità campionaria dello studio (in totale 6 bambini arruolati) non consente di suggerire importanti raccomandazioni sul calcolo del dosaggio.

Inibitori di pompa protonica

I bambini obesi hanno un rischio sei volte maggiore di sviluppare la malattia del reflusso gastroesofageo, per la quale gli inibitori di pompa protonica rappresentano la scelta terapeutica ottimale. I pochi studi di farmacocinetica disponibili sono relativi al pantoprazolo e dimostrano una riduzione della *clearance* nei bambini obesi, promuovendo l'uso del peso della massa magra per il calcolo della dose, a discapito della strategia empirica della *dose escalation* proposta in uno studio sulla popolazione adulta.

Metformina

Infine, metformina, che, nonostante il suo ampio utilizzo in pediatria come farmaco antidiabetico, ma anche in off-label per obesità, sindrome dell'ovaio policistico, insulino resistenza, steatosi epatica non alcolica, presenta una letteratura molto scarna, sembra richiedere un dosaggio maggiore in bambini con obesità rispetto ai normopeso per raggiungere le esposizioni terapeutiche sistemiche. Dati di farmacocinetica in bambini con insulino-resistenza, evidenziano aumenti della *clearance* del farmaco all'aumento del peso totale e della massa magra, che comportano una riduzione della esposizione terapeutica sistemica e rischio di fallimento terapeutico, richiedendo un aggiustamento della dose. Alcuni autori suggeriscono che la variazione della *clearance* possa essere anche correlata alle alterazioni della funzionalità renale tipica dei pazienti obesi, oltre che alla differenza di assorbimento e biodisponibilità del farmaco.

La revisione evidenzia la mancanza di una regola generale per il calcolo della dose di farmaci in bambini con obesità. I dati di farmacocinetica, farmacodinamica e le raccomandazioni per il calcolo della dose probabilmente riflettono una combinazione di più fattori (proprietà fisiochimiche del farmaco, dimensioni del corpo, impatto dell'obesità stessa sulla fisiologia umana) piuttosto che uno solo di questi elementi. Consapevoli della mancanza di un supporto scientifico, i prescrittori devono tenere in considerazione il rischio di un potenziale fallimento terapeutico a causa di un'esposizione inadeguata negli organi/tessuti bersaglio o, alternativamente, il rischio di comparsa di eventi avversi correlati sovraesposizione sistemica da sovradosaggio.

Conflitto di interesse: Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse. Lo studio è stato finanziato da NASP GHAN Foundation e NCATS L40 TR000598.

Parole chiave: calcolo della dose, bambini, obesità, revisione della letteratura.

Riferimento bibliografico

Kyler K.E. et al. Drug Dose Selection in Pediatric Obesity: Available Information for the Most Commonly Prescribed Drugs to Children. *Pediatric Drugs*. DOI: 10.1007/s40272-019-00352-8.

Cannabinoidi per il trattamento dei disturbi mentali e dei sintomi dei distrbi mentali: una review ed una meta-analisi

A cura del Dott. Luca Gallelli

I cannabinoidi sono farmaci oggi ampiamente utilizzati per il trattamento del dolore cronico non neoplastico e per i disturbi mentali. In termini di plausibilità biologica, il sistema endocannabinoide (Recettori CB1) sono coinvolti nella riduzione dei disturbi correlati alla depressione e allo stress nonché nella modulazione del disturbo post traumatico da stress. Inoltre alcuni studi hanno suggerito che il cannabidiolo (CBD) è un trattamento efficace a breve termine del disturbo d'ansia sociale, mentre i cannabinoidi sono anche capaci di ridurre i tic nella sindrome di Tourette. Molti dati documentano un aumento dei tassi di consumo di cannabis tra persone che sono affette da depressione, ansia, post-traumatico disturbo da stress, psicosi suggerendo un uso in questi disturbi mentali.

Scopo dello studio è stato quello di valutare i dati relativi a efficacia e sicurezza dei cannabinoidi sulla remissione dei sintomi clinici di depressione, ansia, stress post-traumatico, psicosi, disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e sindrome di Tourette.

Tale studio è stato effettuato valutando i dati presenti su MEDLINE, Embase, PsycINFO, e Cochrane del registro centrale di studi clinici controllati e di revisioni sistematiche tra 1 gennaio 1980 e il 30 aprile 2018. Sono stati anche valutati gli studi inediti o in corso presenti su ClinicalTrials.gov, nel registro degli studi clinici dell'Europa, dell'Australia e della Nuova Zelanda. Sono stati valutati tutti gli studi pubblicati (sperimentali così come osservazionali) in qualsiasi lingua che hanno valutato qualsiasi tipo e qualsiasi formulazione di cannabinoidi negli adulti (≥ 18 anni) per il trattamento della depressione, dell'ansia, disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), sindrome di Tourette, disturbo post traumatico da stress o psicosi, come condizione primaria o secondaria ad altre condizioni mediche.

L'end-point primario è stata la riduzione o la modifica dei sintomi clinici di disturbo mentale correlate all'uso di cannabinoidi e valutata mediante l'uso di scale validate

L'end-point secondario è stato rappresentato dall'effetto dei cannabinoidi sulle misure di funzionamento globale, compresa la qualità della vita, impressione globale di cambiamento del paziente o del caregiver e la soddisfazione per il trattamento.

Un altro end-point secondario è stato rappresentato dalla sicurezza del trattamento farmacologico con cannabinoidi inteso come sviluppo di eventi avversi o di discontinuità di trattamento da eventi avversi.

Questo studio è stato registrato su PROSPERO (depressione: CRD42017059376; ansia: CRD42017059373; disturbo da stress post-traumatico: CRD42017064996; ADHD e sindrome di Tourette: CRD42017059372; psicosi: CRD42018102977).

Sono stati valutati 83 studi (40 studi randomizzati controllati, n = 3067), pubblicati e non, condotti tra il 1980 e il 2018, di questi 42 valutavano effetto su depressione (23 studi randomizzati controllati; n = 2551), 31 su ansia (17 studi randomizzati controllati; n = 605), 8 su sindrome di Tourette (2 studi randomizzati controllati; n = 36), 3 su ADHD (1 studio randomizzato controllato; n = 30), 12 su disturbo post-traumatico da stress (1 studio randomizzato controllato; n = 10) e 11 su psicosi (sei studi randomizzati controllati; n = 281). Il THC farmaceutico (con o senza CBD) ha migliorato i sintomi dell'ansia tra soggetti con altri medici condizioni (principalmente dolore cronico non neoplastico e sclerosi multipla: 7 studi; n = 252), con evidenza GRADE molto bassa.

I cannabinoidi maggiormente usati sono stati Nabiximols (7 studi su depressione, 3 su ansia, 2 su ADHD); Nabilone (3 studi su depressione, 5 su ansia e 1 su psicosi); Estratti di tetraidrocannabinolo (THC; 2 studi su depressione, 3 su ansia, 2 su Sindrome di Tourette, 1 su psicosi); CBD (2 studi su ansia e 5 su psicosi); Dronabinol (5 studi su depressione e 2 su ansia); Cannabis sativa (5 studi su depressione e 1 su ansia); Estratti THC-CBD (1 studio su depressione, 1 su ansia)

La via di somministrazione più utilizzata è stata quella orale (25 studi) seguita da spray mucosale orale (13 studi).

Il THC farmaceutico (con o senza CBD) ha peggiorato i sintomi negativi di psicosi in un singolo studio (n = 24). THC farmaceutico (con o senza CBD) non ha influenzato significativamente altri esiti primari per i disturbi mentali esaminati ma ha aumentato il numero di pazienti che hanno sviluppato eventi avversi (10 studi; n = 1495).

Negli studi valutati l'evidenza GRADE era bassa o moderata, a causa della inconsistenza dei risultati, in fatti in molti studi che fornivano dati su ansia e depressione, i partecipanti non avevano un disturbo mentale ma erano in realtà condotti per valutare l'efficacia del THC, da solo o combinato con il CBD, su altre condizioni patologiche, come la sclerosi multipla.

Conclusioni: lo studio indica che ad oggi non ci sono dati clinici che possano giustificare l'uso dei cannabinoidi nel trattamento dei disturbi mentali. Per tale motivo, non è possibile elaborare linee guida cliniche sull'uso dei cannabinoidi nei disturbi mentali.

Conflitto di interessi

Gli autori hanno dichiarato di essere stati consulenti per varie aziende farmaceutiche. Tale studio ha avuto vari fondi pubblici da: Therapeutic Goods Administration, Australia; Commonwealth Department of Health, Australia; Australian National Health and Medical Research Council; and US National Institutes of Health.

Riferimenti bibliografici

Black et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis Lancet Psychiatry 2019

Gli effetti oculari delle pillole contraccettive orali. Valutazione su: macula, strato delle fibre nervose retiniche, strato delle cellule gangliari e spessore coroideale

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

La pillola contraccettiva orale o OCP (dall'inglese, Oral Contraceptive Pills) è comunemente usata dalle donne di tutto il mondo durante l'età fertile. Il suo largo utilizzo è principalmente dovuto al fatto che è il metodo di contraccezione reversibile con la più alta percentuale di efficacia. È utilizzata anche nel trattamento di stati patologici quali la sindrome dell'ovaio policistico, l'endometriosi, l'adenomiosi, dismenorrea, polimenorrea e oligomenorrea, l'acne, l'irsutismo e la sindrome premenstruale.

In letteratura sono presenti studi sui potenziali effetti collaterali o reazioni avverse associati a questo tipo di trattamento, soprattutto a carico del sistema circolatorio, ma anche riguardanti

una varietà di disordini oculari, dovuti alla presenza dei recettori degli estrogeni e progesterone a livello di tali tessuti. Tuttavia, sono disponibili pochi dati sugli effetti dell'OCP nei confronti di particolari regioni anatomiche dell'occhio e che sono essenziali per la funzionalità dell'apparato visivo.

L'obiettivo di questo studio osservazionale trasversale comparativo è stato quello di valutare gli effetti della pillola contraccettiva su donne in età fertile, in trattamento per almeno un anno. In particolare, gli endpoint dello studio erano rappresentati dallo spessore di particolari regioni anatomiche oculari, quali la macula, lo strato delle fibre nervose retiniche, lo strato delle cellule gangliari e della coroide. Per la misurazione e la valutazione è stata utilizzata la tecnica tomografica SD-OCT (Spectral-Domain Optical Coherence Tomography).

In questo studio sono state arruolate un totale di 60 donne, di età compresa tra i 23 e i 36 anni, così suddivise: un primo gruppo composto da 30 donne sane in trattamento con OCP (composta da 0.03 mg di etinilestradiolo e 0.15 mg di levonorgestrel) a fini contraccettivi, per almeno un anno. Un secondo gruppo di controllo, composto da 30 donne sane che non facevano uso di alcun tipo di OCP.

Per l'inclusione nello studio, le pazienti sono state sottoposte a una visita oftalmologica completa, comprendente: anamnesi, acuità visiva, refrazione oculare, tonometria oculare di Goldmann, esame con microscopio con lampada a fessura, esame del fundus, indice di massa corporea (BMI, body mass index). La visita e tutti gli esami oftalmologici sono stati condotti il 3 giorno del ciclo mestruale (fase follicolare del ciclo). Nel gruppo di controllo sono state arruolate pazienti di pari età non facenti uso di OCP e con ciclo mestruale di durata regolare (28-30 giorni).

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: precedenti chirurgie oculari, traumi oculari, uveite, glaucoma, cataratta, degenerazioni maculari, gravidanza, diabete mellito, ipertensione, eventi cardiovascolari, disordini tiroidei, malattia di Cushing, tromboembolismo, neoplasie, insufficienza epatica e renale, pancreatite, disordini psicotici, iperplasia surrenale congenita, terapie in atto con trattamento con antidepressivi, ormoni steroidei e stabilizzanti dell'umore. Infine, il tabagismo ed il consumo di caffeina erano ulteriori criteri di esclusione adottati nello studio.

I risultati ottenuti non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi dello studio in termini di età media (p value = 0.444) e BMI medio (p value = 0.074), il quale è risultato nella norma. Al contrario, sono state osservate differenze statisticamente significative tra il gruppo di controllo e il gruppo di trattamento in termini di spessore delle regioni anatomiche oculari analizzate, che risultano di minor spessore nelle pazienti in trattamento con OCP. Infatti, l'esame tomografico ha mostrato un assottigliamento statisticamente significativo ($p < 0,001$) in tutte le regioni anatomiche oggetto di analisi, ovvero la macula, lo strato delle fibre nervose retiniche, lo strato delle cellule gangliari e lo spessore coroideale (nelle regioni subfoveale, e 3 mm medialmente e lateralmente rispetto alla fovea).

È noto dalla letteratura scientifica che le regioni anatomiche dell'occhio vanno incontro a modificazioni dello spessore legate all'età, allo stato riproduttivo (e quindi ai livelli ormonali) e alla fase del ciclo mestruale. Alcuni di tali cambiamenti, quali ad esempio l'assottigliamento dello strato delle fibre nervose o della macula causato da atrofia, sono inevitabilmente legati all'età avanzata e alla menopausa, così come la riduzione di spessore della coroide. Sebbene alcune ricerche sugli effetti dell'OCP, abbiano osservato quadri di assottigliamento più limitati nella valutazione delle diverse regioni anatomiche dei segmenti posteriori dell'occhio, i risultati del presente studio suggeriscono che l'impiego di OCP per tempi sufficientemente lunghi può essere associato ad alterazioni della visione centrale. Pertanto, oltre ad una serie di reazioni avverse ed effetti collaterali notoriamente causati dall'OCP, quali xeroftalmia, edema corneale e discomfort associato all'uso di lenti oculari, un'anamnesi positiva per l'uso della pillola estrogeno-progestinica dovrebbe suggerire esami tomografici anche in assenza di segni e sintomi clinicamente evidenti.

Infine, si rendono necessari ulteriori studi a lungo termine utilizzando diversi preparati di pillole contraccettive orali combinate oppure pillole contraccettive con solo progestinico, al fine di valutare le conseguenze delle alterazioni morfologiche indotte dal contraccettivo ormonale, e se tali alterazioni, oltre ad essere sintomatiche o no, sono reversibili o meno. L'impiego di

tecniche tomografiche Il controllo con OCT dovrebbero essere eseguiti di routine per il follow-up di questi casi.

In conclusione, gli autori sostengono che le donne che utilizzano OCP (composta da 0.03 mg di etinilestradiolo e 0.15 mg di levonorgestrel) per più di un anno, possono andare incontro ad un assottigliamento dei tessuti oculari analizzati in questo studio e di conseguenza poter manifestare alterazioni della visione centrale. Inoltre, è ipotizzabile che utilizzando differenti formulazioni di OCP si possano ottenere risultati differenti. In base ai risultati ottenuti, i medici dovrebbero prendere in considerazione l'anamnesi oculare dei pazienti prima di selezionare il metodo di contraccuzione e prima di prescrivere OCP per motivi diversi dalla contraccuzione.

Parole chiave: Contraccettivo orale, macula, fibra nervosa, ganglio, coroide, tomografia ottica a coerenza di fase.

Conflitti d'interesse: La ricerca non è stata sostenuta da fondi personali o provenienti da organizzazioni. Lo studio è stato svolto nell'ambito lavorativo del "Eye Subspecialty Center" del Cairo (Egitto). Gli autori hanno pianificato, progettato, condotto, preparato, modificato il manoscritto e sono responsabili del pagamento APF (Article Processing Fee). Infine, dichiarano unicamente il proprio interesse per l'esito del lavoro.

Riferimenti bibliografici: Y. M. Shaaban & T. A. F. Badran, The effect of oral contraceptive pills on the macula, the retinal nerve fiber layer, the ganglion cell layer and the choroidal thickness. BMC Ophthalmol. 2019 Dec 10; 19(1):250. doi: 10.1186/s12886-019-1263-2.

Utilizzo di rituximab o ciclosporina nel trattamento della nefropatia membranosa

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La nefropatia membranosa è la principale causa di sindrome nefrosica negli adulti di etnia caucasica. La remissione spontanea si verifica in circa il 30% dei pazienti e tra i pazienti che continuano ad avere la sindrome nefrosica, la malattia renale allo stadio terminale si sviluppa nel 40-50% dopo un periodo di 10 anni. Un totale tra il 70 e l'80% dei pazienti con nefropatia membranosa ha autoanticorpi circolanti verso il recettore della fosfolipasi A2 (PLA2R) e l'1-3% ha anticorpi circolanti per il dominio di tipo 1 della trombospondina contenente 7A (THSD7A). Nei restanti pazienti, l'antigene bersaglio degli autoanticorpi è sconosciuto.

Nei pazienti con anticorpi anti-PLA2R, esiste una stretta correlazione tra i livelli di anticorpi e l'attività della malattia, che suggerisce una relazione causale.

La terapia iniziale per i pazienti con nefropatia membranosa è di supporto. È raccomandata per i pazienti con sindrome nefrosica persistente una terapia a base di immunosoppressori. L'utilizzo di glucocorticoidi alternati e ciclofosfamide è efficace nel 60-70% dei pazienti, ma è stato associato ad eventi avversi clinicamente significativi, tra cui iperglicemia, mielosoppressione, infezioni, infertilità e cancro. Gli inibitori della calcineurina, compresa la ciclosporina, sono efficaci e rappresentano il trattamento preferito per la nefropatia membranosa negli Stati Uniti e in Canada. Tuttavia, questi agenti sono associati ad un'alta incidenza di recidiva dopo l'interruzione e a frequenti effetti collaterali, inclusi ipertensione ed effetti nefrotossici. La disfunzione delle cellule B svolge un ruolo nella patogenesi della nefropatia membranosa. La ciclofosfamide ha un profondo ma non selettivo effetto di riduzione delle cellule B, portando a una ridotta produzione di anticorpi nefrotossici. In alternativa, la deplezione più selettiva delle cellule B con rituximab potrebbe essere un approccio promettente. Numerosi studi non controllati con rituximab hanno mostrato una riduzione della proteinuria del 60 all'80% nella maggior parte dei pazienti fino a 24 mesi dopo l'inizio del trattamento immunosoppressivo. Uno studio randomizzato ha confrontato rituximab con terapia di supporto in pazienti con nefropatia membranosa. Sebbene non vi sia stato alcun vantaggio con rituximab per quanto riguarda l'esito primario a 6 mesi, il follow-up per un periodo da 1 a 2 anni ha mostrato più remissioni con rituximab rispetto alla terapia di supporto.

Questo articolo descrive i risultati dello studio MENTOR (Membranous Nephropathy Trial of Rituximab) che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del rituximab rispetto alla ciclosporina nel corso di 24 mesi di trattamento.

Le anomalie dei linfociti di tipo B svolgono un ruolo nella patogenesi della nefropatia membranosa. Questo studio ha valutato se la deplezione delle cellule B con rituximab possa essere non inferiore al trattamento con ciclosporina nell'indurre e mantenere una remissione completa o parziale della proteinuria nei pazienti con nefropatia membranosa.

I pazienti che sono stati assegnati al gruppo da trattare con rituximab hanno ricevuto una dose di 1000 mg per via endovenosa nei giorni 1 e 15. Se la proteinuria era ridotta di almeno il 25% rispetto al basale a 6 mesi, ma non c'era una remissione completa, veniva somministrato un secondo ciclo di rituximab indipendentemente dal numero di linfociti B.

In caso di remissione completa a 6 mesi, non era previsto l'utilizzo di una seconda dose di trattamento. Se la proteinuria non fosse stata ridotta almeno del 25% del livello basale dopo 6 mesi dal primo trattamento, il paziente sarebbe stato considerato non rispondere al trattamento e non erano previste ulteriori dosi del farmaco.

I pazienti assegnati al gruppo trattato con ciclosporina hanno ricevuto ciclosporina a partire da una dose orale di 3,5 mg per chilogrammo al giorno, suddivisa in due dosi uguali somministrate ad intervalli di 12 ore. I livelli ematici del farmaco erano valutati ogni 2 settimane fino al raggiungimento di un livello minimo prestabilito (125 ng/ml).

In caso di remissione completa a 6 mesi dall'inizio del trattamento, la ciclosporina era interrotta per un periodo di 2 mesi. Se la proteinuria non si riduceva di oltre il 25%, la terapia veniva considerata non adeguata ed interrotta. Se la proteinuria era ridotta di almeno il 25%, la ciclosporina veniva continuata per altri 6 mesi. Alla fine dei 12 mesi, la ciclosporina veniva ridotta di un terzo della dose di mantenimento ogni mese successivo per essere interrotta dopo 2 mesi. Aggiustamenti della dose di ciclosporina erano previsti in caso di aumenti persistenti e non spiegabili dei livelli di creatinina rispetto al basale di almeno il 30%. Se la riduzione del dosaggio del farmaco non comportava miglioramenti nei livelli di creatinina, allora la terapia veniva sospesa e giudicata inefficace.

Da marzo 2012 a settembre 2015, un totale di 182 pazienti è stato sottoposto a screening, 130 sono stati arruolati e 65 sono stati assegnati in modo casuale a ciascun gruppo. L'età media dei pazienti era di 52 anni, 100 pazienti (77%) erano uomini e 96 pazienti (74%) erano anti-PLA2R-positivi. Un paziente che è stato assegnato casualmente al gruppo rituximab era anti-THSD7A-positivo. Un paziente assegnato al gruppo rituximab ha ritirato il consenso dopo la randomizzazione e prima dell'inizio del trattamento; i restanti pazienti hanno ricevuto almeno una dose dell'intervento assegnato. Un totale di 2 pazienti (3%) nel gruppo con rituximab e 11 (17%) nel gruppo con ciclosporina hanno interrotto lo studio (differenza, 14 punti percentuali; 95% di confidenza [CI], 4 a 24). I pazienti che avevano una diminuzione della proteinuria inferiore al 25% e che erano classificati come aventi un fallimento del trattamento a 6 mesi tendevano ad avere livelli di anti-PLA2R più elevati al basale ed a 6 mesi, avevano meno probabilità di avere una risposta immunologica e avevano un livello di albumina sierica più basso a 6 mesi rispetto ai pazienti che avevano avuto una diminuzione della proteinuria del 25% o più.

Il follow-up è stato completato per 63 pazienti (97%) trattati con rituximab e per 61 (94%) pazienti trattati con ciclosporina.

Un totale di 39 pazienti (60%) nel gruppo con rituximab e 13 (20%) nel gruppo con ciclosporina ha avuto una remissione completa o parziale a 24 mesi (differenza di rischio, 40 punti percentuali; 95% CI, 25 a 55). I risultati erano significativi con un valore P inferiore a 0,001 sia per la popolazione intention to treat che con una valutazione per protocollo di trattamento effettuato.

L'analisi secondaria di non inferiorità nel valutare l'evento clinico composito includente pazienti con remissione completa o parziale a 12 mesi è stata significativa ($P = 0,004$). L'effetto terapeutico del rituximab rispetto alla ciclosporina sembrava essere coerente tra i sottogruppi definiti in base all'età, alla proteinuria, allo stato degli anticorpi anti-PLA2R e alla terapia immunosoppressiva al basale.

Tuttavia, ulteriori test statistici nei sottogruppi hanno indicato un beneficio più pronunciato del rituximab nelle donne rispetto agli uomini ($P<0.001$), che era probabilmente dovuto a squilibri nei livelli di anti-PLA2R tra i due sessi.

A 24 mesi, 23 pazienti (35%) nel gruppo con rituximab e nessuno dei pazienti del gruppo con ciclosporina ha avuto una remissione completa (differenza del rischio di 35 punti percentuali; 95% CI, 24 a 47). Di questi pazienti, 18 erano positivi per gli anticorpi anti-PLA2R al basale e tutti erano anticorpi negativi a 24 mesi.

Ventisei pazienti (40%) nel gruppo rituximab e 52 (80%) nel gruppo della ciclosporina non hanno risposto al trattamento nel corso dei 24 mesi dello studio (rapporto di rischio, 0,34; 95% CI, 0,21 a 0,54). I pazienti del gruppo con ciclosporina tendevano ad avere una remissione più rapida, con un successivo recupero nei pazienti del gruppo rituximab. Alla fine del periodo di trattamento, 39 pazienti (60%) nel gruppo rituximab e 34 (52%) nel gruppo della ciclosporina hanno avuto una remissione completa o parziale (hazard ratio, 0,85; 95% CI, 0,55 a 1,32). Un totale di 2 dei 39 pazienti (5%) nel gruppo rituximab e 21 dei 34 pazienti (62%) nel gruppo trattato con ciclosporina hanno presentato un evento avverso al trattamento durante questo periodo (hazard ratio, 0,05; 95% CI, 0,01 a 0,23).

Nei 39 pazienti in remissione 24 mesi dopo l'inizio della terapia con rituximab, la proteinuria (misurata nelle 24 ore) era diminuita da una media geometrica di 8,79 g al basale a 0,30 g a 24 mesi, e nei 13 pazienti che erano in remissione 24 mesi dopo l'inizio della terapia con ciclosporina, la proteinuria era diminuita da 9,46 g a 1,02 g (differenza tra i due gruppi a 24 mesi, 0,72; 95% CI, 0,86 a 0,47). La pressione sanguigna era rimasta stabile durante il trattamento con rituximab, ma era aumentata durante il trattamento con ciclosporina, con differenze a 12 mesi di 10,7 mm Hg (95% CI, da 17,2 a 4,1) nella pressione sanguigna sistolica e di 6,6 mm Hg (95% CI, da 10,4 a 2,7) nella pressione sanguigna diastolica.

Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi a 18 e 24 mesi.

I valori di clearance della creatinina media nei pazienti in remissione erano più elevati nel gruppo con rituximab che nel gruppo con ciclosporina in tutte le fasi dello studio, con differenze di 26 ml al minuto per 1,73 m² (95% CI, 17 a 35) a 12 mesi e di 18 ml al minuto per 1,73 m² (95% CI, 5 a 31) a 24 mesi. Il calo dei livelli di anticorpi anti-PLA2R era più rapido e di maggiore grandezza e durata nei pazienti con anticorpi anti-PLA2R-positivi in remissione nel gruppo rituximab rispetto a quelli del gruppo trattato con ciclosporina. Questo dato era accompagnato anche ad un maggiore declino della proteinuria.

L'incidenza di eventi avversi è stata simile nei due gruppi (71% e 78% dei pazienti trattati rispettivamente con rituximab e ciclosporina). L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o superiore era del 52% nel gruppo rituximab e del 68% nel gruppo ciclosporina, e l'incidenza di eventi avversi gravi è stata rispettivamente del 17% e del 31%. Un totale di sette pazienti (11%) ha interrotto la ciclosporina a causa di eventi avversi. L'aumento dei livelli di creatinina nel siero ed eventi gastrointestinali erano più comuni nei pazienti trattati con ciclosporina, mentre il prurito e le reazioni legate all'infusione erano più frequenti con rituximab. Durante lo studio non sono stati osservati nuovi tumori o decessi.

Nel corso dei primi 12 mesi di trattamento, il rituximab ha avuto risultati clinici non inferiori alla ciclosporina nell'indurre la remissione completa o parziale della proteinuria associata alla nefropatia membranosa. In questo studio il rituximab è stato più efficace nel mantenere la remissione fino a 24 mesi dall'inizio del trattamento.

Parole chiave:

Nefropatia membranosa; Terapia; Rituximab; Ciclosporina; Efficacia.

Conflitto di interessi:

Gli autori hanno dichiarato i conflitti d'interessi rilevanti e sono disponibili con la versione full text dell'articolo sul sito NEJM.org.

Riferimenti bibliografici:

F.C. Fervenza, G.B. Appel, S.J. Barbour, B.H. Rovin, R.A. Lafayette, N. Aslam, J.A. Jefferson, P.E. Gipson, D.V. Rizk, J.R. Sedor, J.F. Simon, E.T. McCarthy, P. Brenchley, S. Sethi, C. Avila-Casado, H. Beanlands, J.C. Lieske, D. Philibert, T. Li, L.F. Thomas, D.F. Green, L.A. Juncos, L. Beara-Lasic, S.S. Blumenthal, A.N. Sussman, S.B. Erickson, M. Hladunewich, P.A. Canetta, L.A. Hebert, N. Leung, J. Radhakrishnan, H.N. Reich, S.V. Parikh, D.S. Gipson, D.K. Lee, B.R. da Costa, P. Jüni, and D.C. Cattran, for the MENTOR

Investigators

Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy.
N Engl J Med 2019;381:36-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1814427.

**Metformina nella prevenzione del carcinoma epatocellulare nei pazienti diabetici:
risultati di una revisione sistematica**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il carcinoma epatocellulare (hepatocellular carcinoma, HCC) è un tumore epatico primario aggressivo ed è il più frequente tumore a livello epatico al mondo. L'HCC rappresenta la terza causa di morte da tumore. Tra i fattori che possono indurre l'HCC rientrano la cirrosi epatica, le infezioni da epatite B o C o la steatosi epatica non alcolica. L'obesità e il diabete di tipo 2 sono considerati fattori di rischio indipendenti per l'HCC. Alcuni studi hanno dimostrato che pazienti con diabete di tipo 2 presentano un rischio sostanzialmente incrementato di HCC indipendentemente dalle potenziali variabili di confondimento, quali obesità, alcolismo ed epatite virale cronica. Altri studi dimostrano l'associazione inversa tra l'uso della metformina, farmaco antidiabete, e il rischio di sviluppare tumori solidi, come alla prostata o al pancreas. Studi sperimentali hanno, inoltre, evidenziato un'azione chemioprotettiva della metformina. Tuttavia, l'effetto di tale farmaco sull'HCC non è totalmente chiarito e sarebbero necessari ulteriori studi volti a comprenderne il meccanismo d'azione.

Alla luce di ciò, la revisione sistematica di seguito presentata ha valutato l'impiego della metformina come fattore protettivo per il carcinoma epatocellulare nei pazienti diabetici.

Per la revisione sistematica sono stati inclusi studi clinici e studi osservazionali, studi di coorte e caso-controllo relativi all'associazione tra l'uso della metformina e l'insorgenza di HCC. Sono stati, invece, esclusi articoli di revisione, casi clinici, lettere all'editore e studi sperimentali condotti sugli animali. La ricerca elettronica è stata effettuata utilizzando i database Medline, Web of Science e Lilacs. E' stata, inoltre, impiegata una scala specifica, la *Newcastle Ottawa Scale* (NOS), per valutare il rischio di bias e la qualità degli studi inclusi. In accordo a tale scala, sono stati valutati la selezione, la comparabilità e gli esiti degli studi con un punteggio massimo per ciascuno studio di 9. Gli studi che presentavano un punteggio inferiore a 5 erano esclusi a causa dell'alto rischio di bias.

Dalla ricerca effettuata, gli autori hanno selezionato 747 studi, di cui 327 sono stati esclusi in quanto duplicati, mentre 383 sono stati esclusi in base ai criteri di inclusione. Dei 383 studi esclusi, 126 erano revisioni, 184 studi sperimentali, 16 materiale editoriale, 6 casi clinici, 26 studi clinici e 25 abstract a congressi. Degli studi clinici esclusi perché nessuno ha valutato l'effetto della metformina sulla prevenzione dell'HCC, 5 erano trial, 5 studi caso-controllo, 14 studi di coorte e 2 linee guida. Dei 37 articoli selezionati, 29 sono stati ulteriormente esclusi, in quanto 15 non hanno valutato il rischio di HCC, 3 non hanno valutato la metformina da sola, 1 era uno studio sperimentale e 4 delle revisioni non precedentemente identificate, 3 derivavano dallo stesso studio e 3 avevano impiegato la stessa banca dati. Sono stati, quindi, selezionati 8 studi osservazionali: 4 studi caso-controllo e 4 studi di coorte (2 retrospettivi e 2 prospettici). Quattro studi sono stati condotti in un contesto ospedaliero, mentre 4 erano basati su popolazione. Di questi ultimi, 3 hanno impiegato una banca dati nazionale, mentre 1 una banca dati regionale. Tutti gli studi inclusi presentavano un punteggio NOS ≥ 7 . I risultati di molti studi sono stati aggiustati in base alle variabili età (8/8), sesso (8/8), assunzione di alcool (4/8), HCV (4/8) e HBV (4/8). Nessuno degli studi selezionati ha escluso totalmente pazienti con sierotipo positivo per virus epato-tropici. Due studi hanno escluso pazienti con HBV, ma non con HCV. Sei studi hanno utilizzato i dati registrati nei database sistematizzati per ottenere informazioni sull'uso della metformina, mentre uno studio si è basato su un'intervista e l'applicazione di un questionario e un altro ha utilizzato i dati di routine di uno studio di coorte. Tutti gli studi inclusi nella revisione sistematica avevano riportato un rischio ridotto di HCC associato all'uso della metformina. Gli 8 studi selezionati hanno confrontato l'influenza dell'uso della metformina sul rischio di carcinoma epatocellulare in relazione ad altri farmaci. Sette studi hanno confrontato l'azione della metformina con altri farmaci insulino-sensibilizzanti, di

cui sei hanno evidenziato l'influenza dei secretagoghi dell'insulina e dell'insulina esogena sul rischio di HCC. Rispetto alle altre terapie, la terapia con metformina è stata associata ad una maggiore riduzione del rischio di carcinoma epatocellulare nei pazienti diabetici. Cinque studi hanno, invece, evidenziato che la terapia con insulina aumenta il rischio di HCC, così come, in tre studi, la terapia con secretagoghi dell'insulina, quali le sulfoniluree, era associata ad un aumentato rischio di carcinoma epatocellulare rispetto a quelli che utilizzavano metformina, mentre altri tre non osservavano differenze significative nel rischio di carcinoma epatico negli utilizzatori di sulfoniluree. Due studi hanno osservato che anche le statine hanno un'azione protettiva per l'HCC. Tseng ha evidenziato che non solo le statine ma anche l'aspirina riducono il rischio di HCC, specialmente se usati in combinazione con metformina.

Tra gli studi di coorte selezionati, due erano prospettici e due retrospettivi. Questi studi avevano un punteggio della scala NOS superiore a quello minimo raccomandato e sono stati inclusi nell'analisi sistematica; tuttavia, solo uno ha mostrato dati completi. La meta-analisi ha incluso i 4 studi caso-controllo per valutare l'associazione tra metformina e sviluppo di HCC. Il test chi-quadro sull'eterogeneità applicato era significativo ($\text{Chi}^2=11.952$, $df=3$, $p=0,0075$) e l'Odds ratio calcolato era 0,468 con un intervallo di confidenza al 95% di 0,275-0,799 ($p=0,0053$).

I risultati della revisione sistematica suggeriscono che l'impiego della metformina nei pazienti diabetici può ridurre il rischio di carcinoma epatocellulare. Gli studi valutati nell'analisi hanno evidenziato un'associazione significativa tra l'uso di metformina ed un basso rischio di HCC, mentre l'impiego di insulina o sulfoniluree è stato associato ad un più alto rischio dello stesso.

Poiché la metformina è associata ad una riduzione dell'insorgenza di HCC e di decesso per cause di natura epatica, alcuni studi hanno suggerito che tale effetto protettivo può essere dovuto a meccanismi diretti ed indiretti della metformina. Il meccanismo diretto è correlato alla riduzione dei livelli plasmatici di insulina. Tra gli effetti indiretti, vi sono la cancerogenesi, l'induzione dell'apoptosi cellulare, la stimolazione del sistema immunitario e l'attivazione delle AMPK, un mediatore chiave del soppressore tumorale chinasi B1 (LKB1). Questa revisione sistematica ha alcune limitazioni. In particolare, gli studi selezionati erano di tipo osservazionale; pertanto, la maggior parte dei pazienti esposti alla metformina presentava un certo grado di insulino-resistenza, che impediva la valutazione dell'effetto protettivo di questo farmaco sui fattori di rischio non correlati al diabete. Inoltre, i pazienti che assumevano metformina potevano avere un diabete meno grave rispetto ai pazienti che assumono insulina. Sesso ed età erano le uniche variabili valutate in tutti gli studi; inoltre, i dati non sono stati aggiustati in base allo stesso insieme di fattori di confondimento. Un altro aspetto limitante è che solo due studi sono stati aggiustati in base all'uso delle statine, che rappresenta anch'esso un possibile fattore protettivo per l'HCC. La meta-analisi presentata comprendeva solo quattro studi; pertanto, non è stato possibile utilizzare il test per la valutazione dell'asimmetria (funnel plot asymmetry) poiché la potenza dei test non è raggiunta con meno di dieci studi. Nonostante ciò, la revisione ha evidenziato una forte associazione tra uso di metformina e rischio ridotto di HCC.

Parole chiave: metformina, carcinoma epatocellulare, diabete, revisione sistematica

Conflitto di interesse: Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori in merito allo studio.

Riferimento bibliografico:

Cunha V, et. Metformin in the prevention of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A systematic review. Ann Hepatol. 2019 Nov 28. pii: S1665-2681(19)32272-0. [Epub ahead of print]

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/info_farmaci

| | |
|------------------------------------|---|
| Direttore responsabile | Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino) |
| Coordinatori | Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) |
| Web Editor | Dott. Federico Casale (Università di Torino) |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Antonello Di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) |

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter “SIF-Farmaci in Evidenza”



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.
È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro 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 redazione 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/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
