

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Controllo della glicemia standard vs intensivo in pazienti critici: studio Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR)**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/129861> since

*Terms of use:*

Open Access

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

(Article begins on next page)



**Newsletter numero 34 del 15.04.2009**

---

**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**

- **Aspirina in prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari: un update delle evidenze della U.S. Preventive Services Task Force**
- **Aspirina nella prevenzione delle malattie cardiovascolari: associazione tra dose di aspirina+clopidogrel e trombosi ed emorragia. Analisi post hoc dello studio CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*)**
- **Effetti a lungo termine della metformina sul metabolismo e sulle patologie micro e macrovascolari in pazienti con diabete mellito di tipo 2: lo studio HOME (*Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects*)**
- **Controllo della glicemia standard vs intensivo in pazienti critici: studio *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR)**
- **Prevenzione delle fratture non vertebrali con assunzione orale di vitamina D e dose dipendenza: una metanalisi di RCT**
- **Allucinazioni ed altri sintomi psicotici associati all'uso dei farmaci per il disturbo da deficit di attenzione/iperattività nei bambini**
- **Valutazione della sicurezza e degli esiti a lungo termine del trattamento iniziale con placebo: lo studio TADS (*Treatment for Adolescents with Depression Study*)**
- **L'accesso alle informazioni sulle prescrizioni dei farmaci pediatrici negli Stati Uniti**
- **Reazioni avverse al trattamento con farmaci tocolitici nel parto pretermine: uno studio di coorte prospettico**
- **Imatinib mesilato nella terapia adiuvante dopo resezione di un "GastroIntestinal Stromal Tumor" (GIST) primario e localizzato: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo**

**Aspirina in prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari : un update delle evidenze della U.S. Preventive Services Task Force**

A cura del Dott. Francesco Salvo

Le malattie cardiovascolari (Cardiovascular Disease, CVD) rappresentano la principale causa di morte negli Stati Uniti.

Già nel 2002, la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) aveva fortemente raccomandato ai medici di discutere l'uso di aspirina con i pazienti adulti a rischio di malattie coronariche (*U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;136:157-60*). Queste raccomandazioni si basavano sui dati provenienti da 5 RCT in cui veniva dimostrata una riduzione del 28% di manifestare un infarto del miocardio in pazienti che assumevano aspirina. Solo 2 dei 5 studi analizzati includevano le donne. Grazie alla pubblicazione dei dati del Women's Health Study (WHS, *Ridker PM et al. N Engl J Med 2005; 352: 1293-304*), che ha seguito per 10 anni gli eventi cardiovascolari in 39.876 donne randomizzate ad aspirina o a placebo, è stato possibile acquisire importanti informazioni sui benefici dell'aspirina nelle pazienti di sesso femminile.

Grazie alla disponibilità di questi nuovi dati, le precedenti raccomandazioni della USPSTF sono state aggiornate, rivalutando le evidenze sull'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, con particolare attenzione ai benefici e ai rischi in funzione del sesso.

Gli autori di questa revisione, in collaborazione con la USPSTF, hanno stilato una struttura analitica utile nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, basata sui seguenti quesiti chiave:

- 1) L'aspirina è utile nelle donne e negli uomini, senza precedenti cardiovascolari, nel ridurre gli eventi coronarici, lo stroke, la morte per eventi cardio-cerebrovascolari o da tutte le cause?
- 2) L'aspirina aumenta il rischio di emorragie gastrointestinali o di stroke emorragico nelle donne e negli uomini?

Per rispondere a queste domande, gli autori hanno effettuato una ricerca in letteratura (PubMed), limitandola agli studi pubblicati nel periodo 1 Gennaio 2001-28 Agosto 2008. Per valutare i benefici dell'aspirina sono stati considerati RCT, metanalisi e revisioni sistematiche pubblicate in lingua inglese, i cui criteri di esclusione comprendevano la gravidanza.

Per valutare i rischi dell'aspirina sono stati invece selezionati RCT, studi caso-controllo, metanalisi e revisioni sistematiche. Inoltre gli autori hanno cercato altri eventuali studi rilevanti nel registro dei trial clinici della Cochrane Library.

Sono stati selezionati gli studi che valutavano l'aspirina rispetto ad un controllo in pazienti adulti in prevenzione primaria di eventi cardiovascolari, senza storia di CVD e non ad alto rischio (es. con fibrillazione atriale) e che fossero in qualche modo sovrapponibili alla popolazione americana. In funzione dell'efficacia, gli studi dovevano avere valutato uno dei seguenti outcome: infarto del miocardio, stroke, morte per infarto del miocardio o per stroke o mortalità da tutte le cause. In relazione alla sicurezza gli eventi valutati includevano: sanguinamenti gastrointestinali, gravi episodi di sanguinamento, stroke emorragico od emorragia cerebrale.

Dai 726 studi considerati potenzialmente rilevanti, la maggior parte è stata esclusa perché includeva pazienti ad alto rischio di CVD o con storia di CVD. In totale, sono stati inclusi 4 studi che fornivano informazioni sia sui benefici che sui rischi della terapia con aspirina in prevenzione primaria.

**Quesito chiave 1. L'aspirina è utile nelle donne e negli uomini, senza precedenti cardiovascolari, nel ridurre gli eventi coronarici, gli stroke, la morte per eventi coronarici e stroke o la mortalità da tutte le cause?**

Importanti novità in tal senso provengono dallo studio WHS nel quale l'aspirina è stata associata ad una riduzione significativa dell'incidenza di stroke (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99), soprattutto di stroke ischemico (RR 0.76; 0.63-0.93), mentre non è stato riscontrato un significativo beneficio nella prevenzione di eventi cardiovascolari combinati (infarto del miocardio, morte per CVD o da tutte le cause).

Una recente metanalisi di buona qualità ha suggerito differenze nei benefici dell'aspirina in base al sesso (*Berger JS et al. JAMA 2006; 295: 306-13*). Tra gli uomini è stata riscontrata una riduzione del rischio di infarto del miocardio mentre tra le donne una riduzione degli stroke ischemici. Questa metanalisi ha analizzato i dati di 51.342 donne e 44.114 uomini arruolati in 6 distinti trial clinici. L'uso di aspirina nelle donne è stato associato ad una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari (OR 0.88; 0.79-0.99) e di stroke ischemici (OR 0.76; 0.63-0.93) mentre non è stato riscontrato alcun beneficio su infarto del miocardio e mortalità cardiovascolare.

Di contro, negli uomini l'aspirina è stata associata ad una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari (OR 0.86; 0.78-0.94) e di infarto del miocardio (OR 0.68; 0.55-0.86) mentre non è stata riscontrata nessuna differenza per gli stroke ischemici e la mortalità cardiovascolare. Dunque, la mortalità non si è ridotta né negli uomini né nelle donne.

Una sottoanalisi dello studio WHS ha mostrato come l'efficacia del farmaco sia maggiore nelle donne non fumatrici e con età  $\geq 65$  anni, sia nel prevenire stroke ischemici che infarto del miocardio (RR 0.66; 0.44-0.97).

Inoltre, una sottoanalisi di uno studio di discreta qualità (*Sacco M et al. Diabetes Care 2003; 26: 3264-72*) non ha mostrato nessuna riduzione degli end point cardiovascolari in pazienti diabetici (HR 0.9; 0.49-1.67). I risultati di questo studio sono comunque complicati da analizzare dal momento che il 28% dei diabetici trattati con aspirina ha sospeso l'uso del farmaco rispetto al 12% del gruppo di controllo.

### **Quesito chiave 2. Nelle donne e negli uomini. L'aspirina aumenta il rischio di emorragie gastrointestinali o di stroke emorragico?**

Le nuove evidenze sui danni che l'aspirina può causare in prevenzione primaria mostrano inequivocabilmente un aumento del rischio di eventi emorragici maggiori, principalmente emorragia gastrointestinale, sia negli uomini che nelle donne.

Nuove, ma limitate, evidenze mostrano come il farmaco possa aumentare il rischio di stroke emorragici solo negli uomini.

Il WHS ha mostrato come le gravi emorragie siano state più comuni tra le pazienti che assumevano aspirina rispetto a placebo (RR 1.40; 1.07-1.83). I decessi per emorragia gastrointestinale sono stati 5 (2 tra le trattate con aspirina e 3 con placebo). Inoltre, gravi ulcere peptiche, emorragie gastrointestinali, ematuria, ematomi ed epistassi erano più frequenti nel gruppo aspirina rispetto al placebo. Gli stroke emorragici non differivano tra i due gruppi (RR 1.24; 0.82-1.87).

La metanalisi di JAMA, citata in precedenza (*Berger JS et al. JAMA 2006; 295: 306-13*), ha invece riscontrato 301 casi di emorragie maggiori (OR 1.68; 1.13-2.52) tra le 51342 donne trattate e 288 casi (OR 1.72; 1.35-2.20) tra i 44.114 uomini. L'odds dello stroke emorragico era significativamente aumentato solo negli uomini (RR 1.69; 1.04-2.73).

Una sottoanalisi di uno degli studi inclusi nella metanalisi ha mostrato come gli eventi emorragici non fossero influenzati dai livelli di pressione arteriosa iniziali (*Zanchetti A et al. J Hypertens 2002; 20: 2301-7*).

Le nuove evidenze disponibili in letteratura dimostrano che l'aspirina riduce il numero di eventi da CVD sia nelle donne che negli uomini senza precedenti CVD.

I risultati di questi studi mostrano una riduzione del numero di infarti del miocardio negli uomini e degli stroke ischemici nelle donne.

L'aspirina non sembra, invece, associarsi ad una riduzione della mortalità da tutte le cause in

entrambi i sessi. Di conseguenza, l'uso di aspirina in prevenzione primaria delle CDV fornisce probabilmente più benefici che rischi negli uomini ad aumentato rischio di infarto del miocardio e nelle donne ad aumentato rischio di stroke ischemico.

Le ragioni di questa differenza tra i sessi non sono ancora note, anche se sono state fatte diverse ipotesi che includono differenze nel metabolismo dell'aspirina, nel tasso di infarto e stroke ed un'aumentata possibilità di resistenza all'aspirina nelle donne (*Ridker PM et al. N Engl J Med 2005;352: 1293-304; Berger JS et al. JAMA 2006; 295: 306-13*).

Grazie ai risultati di questo studio, l'**update del 2009 delle linee guida USPSTF** (*U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; 150: 396-404*), raccomanda l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria, quando i potenziali benefici superano i rischi di emorragie gastrointestinali:

- negli uomini tra 45 e 79 anni ad aumentato rischio di infarto del miocardio;
- nelle donne tra 55 e 79 anni ad aumentato rischio di stroke ischemico.

Le evidenze sono invece insufficienti per valutare il rapporto rischio/beneficio in soggetti  $\geq 80$  anni. Non viene incoraggiato l'impiego dell'aspirina nelle donne con  $< 55$  anni e negli uomini con  $< 45$  anni.

L'uso di aspirina in prevenzione primaria aumenta il rischio di eventi emorragici maggiori, soprattutto di emorragie gastrointestinali, sia nelle donne che negli uomini.

Inoltre, gli uomini sono più a rischio di manifestare stroke emorragici, mentre per le donne questo rischio non sembra aumentare.

Il rischio di emorragie gastrointestinali potrebbe modificarsi in pazienti trattati con inibitori di pompa protonica, ma il loro ruolo in questi pazienti non è stato valutato in questa revisione.

Le sottoanalisi effettuate in pazienti diabetici o ipertesi non permettono, vista la bassa qualità degli studi dai quali prevengono questi dati, di avanzare conclusioni definitive sul ruolo protettivo dell'aspirina in questi pazienti.

Le dosi utilizzate negli studi revisionati variavano da 75 mg/die a 500 mg/die. Di contro, nello studio WHS è stata utilizzata la dose di 100 mg/die. Alcuni esperti hanno avanzato l'ipotesi che questa dose sia troppo bassa per dimostrare un beneficio dell'aspirina nella prevenzione di CVD o di attacco cardiaco nelle donne.

Il beneficio complessivo dell'aspirina in prevenzione primaria dipende, comunque, dal rischio basale di CVD e dal rischio di manifestare emorragie gastrointestinali.

L'editoriale d'accompagnamento all'articolo, cerca di rispondere alla domanda se sia o meno ragionevole raccomandare l'uso di aspirina in prevenzione primaria negli uomini tra 45 e 79 anni negli uomini e nelle donne tra 55 e 79 anni. Lo studio WHS ha dimostrato che, anche nelle donne a basso rischio, lo stroke era più frequente dell'infarto (circa 1.4 stroke per ogni infarto). In altre parole, prescrivere aspirina nelle donne a rischio di stroke favorirebbe la prevenzione degli altri eventi cardiovascolari quali l'infarto.

L'uso dell'aspirina sembra dunque ragionevole in tutti gli individui, sia donne che uomini, con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (6-10% a dieci anni).

Per raccomandare la prescrizione di aspirina, il clinico dovrebbe considerare attentamente il rapporto tra il rischio di tossicità (emorragia gastrointestinale) ed il beneficio (riduzione di eventi cardiovascolari) del trattamento, includendo nel processo di *decision making* il fatto che il paziente potrebbe preferire rischiare un'emorragia piuttosto che un infarto, preferendo dunque assumere l'aspirina.

Le linee guida enfatizzano il ruolo dell'affrontare l'argomento con il paziente in modo da prendere una decisione condivisa, individualizzando al meglio la terapia in base alle specifiche condizioni cliniche: l'uso di aspirina nei pazienti ad alto rischio di emorragia intracranica deve essere assolutamente evitato.

Applicare alla pratica clinica queste raccomandazioni significherà senza dubbio aumentare l'uso di aspirina e di conseguenza prevenire molte migliaia di eventi cardiovascolari ogni anno.

**Parole chiave:** aspirina, prevenzione primaria, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Wolff T et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150: 405-10.

Metha SR. Aspirin for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med* 2009;150:414-16.

#### **Aspirina nella prevenzione delle malattie cardiovascolari: associazione tra dose di aspirina+clopidogrel e trombosi ed emorragia. Analisi post hoc dello studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'aspirina è ampiamente utilizzata nella prevenzione di eventi trombotici, ma le dosi impiegate nella pratica clinica o raccomandate dalle linee guida non si basano sui risultati di trial disegnati per identificare la dose più efficace o più sicura, ma sulla scorta di precedenti storici e di studi in cui dosi specifiche di aspirina erano stabilite dal protocollo. Questa pratica ha portato ad un ampio range di dosi (75-325 mg/die) raccomandate dalla FDA per la gestione delle malattie cardiovascolari.

Anche se sono necessari 30 mg/die di aspirina per inibire completamente la produzione piastrinica di trombociti, dosi 10 volte maggiori sono utilizzate di routine nella prevenzione a lungo termine delle malattie cardiovascolari.

La lunga tradizione dell'aspirina ha favorito la sottostima dei rischi, senza considerare che più di 1/3 di americani adulti la assume quotidianamente e che, quindi, anche un'incidenza molto piccola di complicanze emorragiche mette a rischio un numero considerevole di pazienti.

Una valutazione prospettica dei pazienti trattati con aspirina ed affetti da malattia coronarica ha identificato un'incidenza di emorragie del tratto gastroenterico superiore dell'1,5% per anno. Poiché l'inibizione della prostaciclina gastrica è dose-dipendente e non massimale fino a dosi di circa 1300 mg/die, la riduzione della dose necessaria per inibire la produzione piastrinica di trombociti potrebbe offrire un maggior beneficio con il più basso rischio possibile.

In diversi studi osservazionali, dosi più basse di aspirina (<162 mg/die) sono state associate ad una minore incidenza di eventi trombotici e, tendenzialmente, ad un minor numero di eventi emorragici. Questo trend favorevole in efficacia e sicurezza è stato confermato dallo studio CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events; Circulation* 2003; 108: 1682-87) in cui l'associazione clopidogrel + aspirina veniva confrontata versus placebo + aspirina.

Basandosi su questi risultati, lo studio CHARISMA (*N Engl J Med* 2006;354:1706-17) ha previsto dosi giornaliere di aspirina da 75 a 162 mg.

È stata recentemente pubblicata un'analisi post hoc di questo trial per evidenziare la correlazione tra la dose giornaliera di aspirina e gli outcome trombotici ed emorragici.

Il CHARISMA è un RCT multicentrico in doppio cieco, placebo-controllato, che ha valutato il trattamento a lungo termine con clopidogrel (75 mg/die) verso placebo in pazienti  $\geq 45$  anni con

malattia aterosclerotica accertata o asintomatici ma ad alto rischio. Tutti i pazienti ricevevano anche aspirina a basse dosi (75-162 mg/die). Sono stati esclusi i pazienti con una indicazione stabilita per la terapia con clopidogrel, come recente sindrome coronarica acuta o inserimento di uno stent.

Il follow-up era stato fissato a 1, 3 e 6 mesi e dopo ogni 6 mesi fino alla conclusione dello studio. La dose di aspirina effettivamente assunta veniva confermata ad ogni valutazione.

L'end point primario di efficacia era la prima insorgenza di infarto miocardico, stroke o decesso cardiovascolare.

L'end point primario di sicurezza era un'emorragia severa o pericolosa per la vita del paziente secondo i criteri GUSTO-I (*Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries*): emorragia intracranica o responsabile di una considerevole compromissione emodinamica tale da necessitare di trattamento.

Un end point secondario di sicurezza era l'incidenza combinata di emorragia severa o pericolosa o moderata (necessità di trasfusione in assenza di compromissione emodinamica), sempre secondo i criteri GUSTO-I.

I pazienti ritenuti ad alto rischio di emorragia non sono stati arruolati. La dose di aspirina non è stata randomizzata ma scelta a discrezione del medico curante.

I pazienti (n=15.595) sono stati suddivisi prospetticamente in 3 gruppi in base alla dose di aspirina al basale: <100 mg/die (quasi sempre 75 o 81 mg/die; n=7180), 100 mg/die (n=4961) e >100 mg/die (150 o 162 mg/die; n=3454). I pazienti con malattia cardiovascolare nota erano più rappresentati nel gruppo trattato con >100 mg/die.

Sono stati valutati efficacia e sicurezza relative delle diverse dosi di aspirina tra tutti i pazienti e gli end point di efficacia e sicurezza tra il gruppo trattato (clopidogrel) ed il gruppo placebo, sempre in riferimento alla dose di aspirina.

Alla visita finale, il 95% dei pazienti che aveva iniziato lo studio assumendo meno di 100 mg/die di aspirina stava ancora assumendo quella dose rispetto all'88% dei trattati con 100 mg/die al basale (il 9% era passato a dosi inferiori ed il 2% a dosi maggiori). Solo il 68% dei pazienti trattati con più di 100 mg/die al basale stava assumendo la stessa dose al termine del follow-up (il 26% era passato a dosi <100 mg/die).

L'incidenza dell'end point primario combinato alla fine del follow-up (in media 28 mesi) non differiva in base alla dose di aspirina. L'aumento della dose giornaliera sembrava associarsi ad un incremento dell'incidenza dell'end point primario, ma questa tendenza non è stata confermata dopo l'aggiustamento per le caratteristiche basali (<100 mg, 9,4%; 100 mg, 8,9%; >100 mg, 9,2%; p=0,99 per il trend).

Dopo la randomizzazione a placebo, non è stata osservata una correlazione tra dose di aspirina e incidenza dell'end point primario. Tra i pazienti randomizzati a clopidogrel, all'aumento della dose di aspirina corrispondeva un incremento dell'incidenza dell'outcome primario di efficacia (p=0,029 per il trend). Tra i pazienti trattati con clopidogrel, quelli che ricevevano dosi >100 mg/die di aspirina hanno avuto, rispetto a quelli che assumevano <100 mg/die, un'incidenza significativamente maggiore dell'end point composito primario (14,5% vs 7,4%; p=0,016), decesso per cause cardiovascolari (5,2% vs 3,4%; p=0,043) e stroke (3,6% vs 2,4%; p=0,022), ma non di infarto del miocardio (7,4% vs 3,2%; p=0,79).

In un modello multivariato che non ha incluso un termine di interazione per il trattamento assegnato, non sono state evidenziate associazioni tra dose di aspirina e l'end point primario di efficacia (HR aggiustato 0,95 [IC 95%, 0,80-1,13] per la dose giornaliera di 100 mg e 1,00 [0,85-1,18] per le dosi >100 mg, confrontate con le dosi <100 mg). Lo stesso risultato è stato ottenuto quando sono stati considerati termini di interazione tra dose e randomizzazione (HR aggiustato per il gruppo placebo, 1,06 [0,86-1,32] per 100 mg/die e 0,86 [0,68-1,08] per >100 mg/die; HR aggiustato per il gruppo clopidogrel, 0,82 [0,65-1,04] per 100 mg/die e 1,16 [0,93-1,44] per >100 mg/die).

L'incidenza di emorragie gravi o pericolose per la vita tendeva ad aumentare con la dose giornaliera di aspirina più alta ( $p=0.20$ ). Tra i pazienti randomizzati a placebo, non è stata evidenziata alcuna associazione tra dose di aspirina ed incidenza di emorragie gravi o pericolose, rilevata invece nei pazienti randomizzati a clopidogrel con le dosi  $>100$  mg/die rispetto a  $<100$  mg/die (2,6% vs 1,7%;  $p=0,040$ ).

In un modello multivariato che non ha incluso un termine di interazione per il trattamento assegnato, non sono state evidenziate associazioni tra dose giornaliera di aspirina ed end point primario di sicurezza (HR aggiustato 0,85 [0,57-1,26] per la dose di 100 mg/die e 1,05 [0,74-1,48] per quella  $>100$  mg/die, entrambe rispetto alla dose  $<100$  mg/die).

Quando sono stati considerati termini di interazione tra dose e randomizzazione, l'HR aggiustato per l'end point di sicurezza tra i soggetti che ricevevano placebo era 0,71 (0,42-1,18) per l'aspirina 100 mg/die e 0,80 (0,48-1,33) per dosi  $>100$  mg/die (rispetto a  $<100$  mg/die). Dosi più alte di aspirina sembravano causare danni maggiori nei pazienti randomizzati a clopidogrel (HR aggiustato 0,99 [0,61-1,60] per 100 mg e 1,30 [0,83-2,04] per  $>100$  mg). Per l'incidenza combinata di emorragia grave o moderata, le categorie di aspirina non differivano significativamente per tutta la popolazione (4,1% per  $<100$  mg/die, 3,4% per 100 mg/die e 4,0% per  $>100$  mg/die) o per i singoli gruppi di trattamento.

L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato benefici per le dosi più alte di aspirina, anzi in un ampio sottogruppo costituito da cardiopatici sintomatici o diabetici, le dosi più alte di aspirina sono state associate ad un significativo peggioramento degli outcome, anche se la significatività viene meno dopo aggiustamento.

I risultati di questa analisi post hoc suggeriscono che dosi di aspirina  $\geq 100$  mg/die non si associano ad un chiaro beneficio e possono essere causa di danno, mentre le dosi di 75 e 81 mg/die sembrerebbero garantire il miglior rapporto beneficio/rischio nei pazienti con patologia cardiovascolare nota o con fattori di rischio che necessitano di trattamento con aspirina.

Questi risultati confermano quelli ottenuti da precedenti analisi post hoc di ampi RCT, come gli studi BRAVO (*Blockade of the glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion; Circulation 2003; 108: 399-406*), CURE, GUSTO-IIb (*Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries; Diabetes 2007;56:3014-9*) e PURSUIT (*Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy; J Am Coll Cardiol 2004;43:972-8*).

Le differenze tra queste analisi e quella dello studio CHARISMA consistono nel fatto che, in quest'ultimo, la dose giornaliera massima di aspirina era stata fissata a 162 mg contro i 325 mg dei precedenti trial e nella maggiore durata del follow-up. Pur con un range di dosi più ristretto, la dose più bassa tendeva ad essere quella più efficace nonché la più sicura.

Nonostante ciò, la dose ottimale per il trattamento a lungo termine con aspirina nella prevenzione primaria e secondaria rimane controversa. Considerando che nello studio CHARISMA il trattamento con l'aspirina non è stato randomizzato ed i fattori di rischio al basale tra le coorti a dosi differenti erano evidentemente sbilanciati, è possibile che i medici abbiano preferito le dosi più alte per i pazienti a maggior rischio, dando così contezza del significativo incremento del rischio di eventi trombotici ed emorragici prima che i risultati venissero aggiustati per le differenze al basale.

Possibili spiegazioni (che necessitano di ulteriori chiarimenti) per l'associazione tra le dosi più alte di aspirina e l'aumento degli eventi trombotici potrebbero essere l'inibizione dose-dipendente delle prostaciline vascolari, che hanno attività vasodilatatrice ed antiaggregante o la correlazione tra emorragie e trombosi. In alternativa, alte dosi di aspirina potrebbero essere meno tollerate e quindi ridurre la compliance dei pazienti.



Questa analisi ha alcune importanti limitazioni, quali l'assegnazione non randomizzata o in cieco dell'aspirina e l'analisi effettuata secondo l'uso al basale dell'aspirina. Sebbene la dose di aspirina rimanga relativamente costante durante il follow-up per le dosi più basse, questo non è vero per le dosi più alte che spesso sono state ridotte per motivi di tossicità o di compliance, limitando contestualmente la capacità di identificare le differenze tra dosi più alte e quelle più basse.

Infine, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento allo studio, questa analisi si basa su un confronto post hoc, non randomizzato e soggetto a bias (per indicazione e per selezione della dose di aspirina) e quindi necessita di ulteriori conferme. Ulteriori informazioni potrebbero derivare dal CURRENT- OASIS 7 (*Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events and Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions*; *Am Heart J* 2008;156:1080-8.e1), il primo trial su vasta scala di confronto diretto delle dosi di aspirina, i cui risultati sono attesi per la fine di quest'anno (*Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions [CURRENT/OASIS7]*. Accessed at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) on 17 February 2009).

**Conflitto di interesse:** lo studio CHARISMA è stato sponsorizzato da ditte farmaceutiche, ma per questa analisi gli autori non hanno ricevuto alcun finanziamento né lo sponsor ha influito sul disegno dell'analisi stessa.

**Parole chiave:** aspirina, clopidogrel, trombosi, emorragia.

#### Riferimenti bibliografici

Steinhubl SR et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: The association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150: 379-86.

Mehta SR. Aspirin for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2009; 150: 414-6.

#### Effetti a lungo termine della metformina sul metabolismo e sulle patologie micro e macrovascolari in pazienti con diabete mellito di tipo 2: lo studio HOME (*Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects*)

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Oltre il 75% dei pazienti con diabete di tipo 2 andrà incontro a decesso per complicanze cardiovascolari (*Bonow RO, Gheorghide M. Am J Med* 2004; 116: 2S-10S); in questo tipo di pazienti, quindi, la prevenzione delle complicanze cardiovascolari riveste un ruolo cruciale.

L'unico studio randomizzato interventistico su questo tema è stato l'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet* 1998; 352: 854-65), i cui risultati hanno suggerito un possibile ruolo cardioprotettivo della metformina, anche se il disegno e le analisi effettuate sono state oggetto di dibattito.

Lo studio HOME, un RCT multicentrico vs placebo, è stato disegnato per valutare i benefici della metformina sul metabolismo e sul sistema cardiovascolare durante un follow-up di 4,3 anni.

Sono stati inclusi 390 pazienti con diabete di tipo 2 (età 30-80 anni), randomizzati a ricevere placebo (n=194) o metformina (n=196). Nella fase precedente alla randomizzazione, il controllo glicemico è stato ottimizzato con monitoraggio intensivo e aggiustamento delle dosi di insulina (livelli glicemici target a digiuno 72,1-126,1 mg/dL; nel periodo post-prandiale 72,1-180,2 mg/dL).

Gli end point metabolici includevano il peso corporeo, l'indice di massa corporea (body mass index, BMI), il rapporto vita/fianchi (waist-to-hip ratio, WHR), l'emoglobina glicosilata (HbA1c), la glicemia pre e post-prandiale monitorata a livello domiciliare, l'insulina plasmatica a digiuno e la dose giornaliera di insulina. Inoltre sono stati raccolti i dati sulla pressione arteriosa (PA), sui lipidi

plasmatici e sull'incidenza di eventi ipoglicemici (definiti come livelli di glicemia <68,5 mg/dL associati a sintomi oppure <54,1 mg/dL con o senza sintomi).

L'end point primario includeva una combinazione di patologie macro e microvascolari, mentre gli end point secondari erano la patologia micro e macrovascolare valutate separatamente. Per studiare più adeguatamente gli end point metabolici, i pazienti continuavano a partecipare al trial dopo l'insorgenza di un end point non fatale, tranne nei casi di controindicazione all'assunzione di metformina.

Su 390 pazienti inclusi, 277 (72%) hanno completato il trial. I due gruppi randomizzati presentavano caratteristiche simili. Tuttavia, rispetto al placebo, nel gruppo trattato con metformina l'età dei pazienti era lievemente superiore (età media 63,6 vs 59,1 anni), con un'incidenza maggiore di storia cardiovascolare (1,17 vs 0,92) e una minore frequenza di abitudine al fumo.

La dose media giornaliera di metformina variava da 2163 a 2050 mg nel trattamento a breve e a lungo termine, rispettivamente. Sebbene al basale l'uso di statine fosse limitato, alla visita finale il loro utilizzo aumentava in entrambi i gruppi.

#### End point metabolici

Dopo 4,3 anni di trattamento, la differenza media tra metformina e placebo per i valori di HbA1c è stata di -0,40 punti percentuali ( $p<0,001$ ), per la media dei livelli di glicemia pre e post-prandiale rispettivamente, di -5,2 mg/dL ( $p=0,01$ ) e -7,9 mg/dL ( $p<0,01$ ); per l'insulina plasmatica di -17,85  $\mu$ UI/mL ( $p=0,02$ ); per la dose giornaliera di insulina di -19,63 UI/die ( $p<0,001$ ).

Rispetto a placebo, tra i trattati con metformina la differenza media di peso corporeo era pari a -3,07 kg ( $p<0,001$ ), mentre quella relativa a BMI e WHR era, rispettivamente, -1,09 ( $p<0,001$ ) e -0,015 ( $p=0,04$ ). Tra i due gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative nella riduzione della pressione arteriosa, nel miglioramento del profilo lipidico plasmatico e nel numero di eventi ipoglicemici.

#### End point primario: nessuna riduzione del rischio

La metformina non è stata associata ad un miglioramento dell'end point primario. La frequenza di eventi è stata del 28% nel gruppo randomizzato a placebo rispetto al 31% nel braccio trattato con metformina. Dopo aggiustamento per età, sesso, fumo e storia di patologie cardiovascolari, l'HR era pari a 0,92 (95% CI 0,72-1,18;  $p=0,33$ ) e, quando combinato con la mortalità da altre cause, a 0,94 (0,74-1,19;  $p=0,37$ ).

#### End point secondario: riduzione degli eventi macrovascolari ma non microvascolari

Per quanto riguarda l'end point secondario, il tasso di eventi macrovascolari nel gruppo placebo è stato del 18% versus il 15% dei trattati con metformina.

Dopo aggiustamento per età, sesso, fumo e storia di patologie cardiovascolari, l'HR per l'end point di tipo macrovascolare è stato di 0,60 (0,40-0,92;  $p=0,04$ ). La differenza di rischio assoluto tra i gruppi è stata di -6,1% (da -10,5 a -1,5%,  $p=0,04$ ), che corrispondeva ad un NNT (number needed to treat) per la prevenzione di 1 evento macrovascolare di 16.

Il tasso di eventi microvascolari nel gruppo placebo è stato del 15% versus il 17% dei trattati con metformina. Dopo aggiustamento per età, sesso, fumo e polineuropatia diabetica precedente, l'HR è risultato di 1,04 (0,75-1,44;  $p=0,43$ ).

Dopo aggiustamento per le variazioni ponderali, l'HR per l'end point secondario a livello macrovascolare era pari a 0,77 (0,55-1,09;  $p=0,33$ ) rispetto a 0,60 (0,40-0,92;  $p=0,04$ ) senza aggiustamento per questa variabile, mentre l'HR non si modificava se l'aggiustamento comprendeva altri fattori metabolici (es. pressione arteriosa e profilo lipidico) modificati dalla terapia con metformina.

Inoltre, in entrambi i gruppi, la perdita di controllo glicemico nel tempo risultava simile: il 14% di pazienti del braccio placebo vs il 16% dei trattati con metformina presentava un livello di HbA1c

<7% alla visita finale; nel 14% dei pazienti di entrambi i gruppi, il livello di HbA1c era >8% alla visita finale rispetto a valori <7% al basale. Al contrario, nel 10% dei pazienti con placebo vs il 9% con metformina, i livelli di HbA1c risultavano <7% alla visita finale rispetto a valori basali >8%.

Questo studio sugli effetti a lungo termine della metformina in pazienti diabetici già in trattamento con insulina ha evidenziato due aspetti principali. In primo luogo, la terapia con metformina è stata associata a benefici sul peso corporeo e sulla richiesta di insulina e ad effetti moderati sul controllo glicemico, ma non sulla pressione né sul profilo lipidico.

In secondo luogo, il trattamento con metformina non ha ridotto l'end point primario ma solo quello secondario di tipo macrovascolare.

Inoltre, nonostante il controllo glicemico sia rapidamente migliorato, tale miglioramento non è stato mantenuto nel lungo termine. La velocità di perdita di controllo glicemico (incremento di circa l'1% del livello di HbA1c a 5 anni) era simile a quanto rilevato dallo studio UKPDS.

Fino a questo momento non erano stati condotti RCT versus placebo sugli effetti della metformina sulle patologie macro e microvascolari in pazienti diabetici trattati con insulina. È probabile che l'assenza di effetti della metformina sulla pressione arteriosa possa spiegare gli esiti, non migliorati durante il follow-up di 4,3 anni.

Lo studio HOME presenta diversi limiti. Innanzitutto, la dimensione del campione relativamente limitata; per compensare questo limite, gli end point includevano eventi clinici separati relativi a patologie micro e macrovascolari. Inoltre, potrebbe non essere corretta l'ipotesi che la metformina influenzi il sistema micro e macrovascolare con meccanismi fisiopatologici comuni. In secondo luogo, dopo la randomizzazione i due gruppi non erano equilibrati. Per questo motivo è stato effettuato un aggiustamento in tutte le analisi; per aggiustare per le differenze relative agli eventi cardiovascolari (CVD) precedenti, è stato utilizzato un metodo di misurazione della storia cardiovascolare dei pazienti che poteva non riflettere la storia medica e la severità di CVD al basale. Pertanto, è opportuno interpretare con cautela soprattutto i risultati relativi all'end point secondario di tipo macrovascolare. In terzo luogo, anche se sono stati trattati in ambiente ospedaliero non universitario, i pazienti hanno ricevuto un trattamento più intensivo rispetto a quello normalmente disponibile in tali centri; pertanto, i risultati di questo studio potrebbero non essere generalizzabili ad altri setting di trattamento.

**Conflitto di interesse:** il trial è stato supportato da finanziamenti di diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** metformina, patologie micro/macrovascolari, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Kooy A et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009; 169: 616-25.

#### **Controllo della glicemia standard vs intensivo in pazienti critici: studio *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR)***

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'iperglicemia, in particolare l'iperglicemia grave, è associata ad un aumento della morbilità e della mortalità in vari gruppi di pazienti. I trial che hanno esaminato gli effetti di un più stretto controllo glicemico hanno fornito risultati contrastanti e sia le revisioni sistematiche sia le metanalisi effettuate sono giunte a conclusioni differenti. Ciò nonostante, molte società scientifiche raccomandano lo stretto controllo glicemico per i pazienti trattati nelle unità di terapia intensiva (UTI).

Lo studio NICE-SUGAR, a gruppi paralleli, randomizzato e controllato, ha valutato l'ipotesi che un controllo glicemico intensivo possa ridurre la mortalità a 90 giorni.

Sono stati coinvolti pazienti di medicina e di chirurgia ricoverati nelle UTI di 42 ospedali in Australia, Nuova Zelanda e Canada. I pazienti eleggibili erano i soggetti per i quali era stata prevista la necessità di un trattamento per  $\geq 3$  giorni consecutivi nelle UTI.

Entro 24 h dal ricovero nelle UTI, i partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi definiti in base al valore desiderato della glicemia: “controllo intensivo” (glucosio 81–108 mg/dl) o “controllo convenzionale” (glucosio  $\leq 180$  mg/dl) della glicemia. Il controllo della glicemia è stato realizzato attraverso l'infusione ev di insulina in fisiologica. Nel gruppo “controllo convenzionale” l'insulina è stata somministrata quando la glicemia superava i 180 mg/dl, l'infusione è stata ridotta e poi interrotta per valori  $< 144$  mg/dl. In entrambi i gruppi, i livelli di glucosio sono stati gestiti dagli staff clinici come parte delle normali procedure e seguendo un algoritmo di trattamento accessibile al sito web <https://studies.thegeorgeinstitute.org/nice/>. Il trattamento in studio è stato interrotto una volta che il paziente ha iniziato ad alimentarsi o alla dimissione dalla UTI, mentre è stato ripreso nel caso di nuovo ricovero nella UTI entro i 90 giorni. Il trattamento è stato interrotto definitivamente al momento della morte o 90 giorni dopo la randomizzazione. All'arruolamento, sono state registrate le caratteristiche demografiche e cliniche, compresi il punteggio sulla scala *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II; valori maggiori, tra 0 e 71, indicano una condizione più grave) e i criteri diagnostici per la sepsi grave. I pazienti sono stati classificati come affetti da diabete, in base alla loro storia clinica, traumatizzati, se ricoverati nelle UTI entro 48 h dal ricovero in ospedale per un trauma. Un precedente trattamento con corticosteroidi è stato definito come una terapia con corticosteroidi per via sistemica per  $\geq 72$  h immediatamente prima della randomizzazione.

L'outcome primario era la morte per qualsiasi causa entro 90 giorni dalla randomizzazione, aggiustato per le caratteristiche basali. Gli outcome secondari erano il tempo di sopravvivenza a 90 giorni, le specifiche cause di morte, la durata della respirazione meccanica e delle terapie di *renal replacement*, la permanenza nella UTI e in ospedale. Gli outcome terziari sono stati la morte per qualsiasi causa entro 28 giorni dalla randomizzazione, il luogo dove il paziente è deceduto (UTI, ospedale o altro), l'incidenza di una nuova insufficienza d'organo, di colture ematiche positive a patogeni, di trasfusioni di eritrociti e il volume delle trasfusioni.

L'outcome primario è stato esaminato in 6 sottogruppi predefiniti: pazienti operati vs non operati, diabetici vs non diabetici, traumatizzati vs non traumatizzati, pazienti con sepsi grave vs senza sepsi grave, trattati con corticosteroidi vs non trattati e soggetti con punteggio APACHE II  $\geq 25$  vs  $\leq 25$ . Un livello della glicemia  $\leq 40$  mg/dl è stato considerato un evento avverso grave.

Tra dicembre 2004 e novembre 2008, 6104 pazienti sono stati arruolati e assegnati ai gruppi “controllo glicemico intensivo” (n=3054) o “controllo glicemico convenzionale” (n=3050). Per le analisi sono stati considerati i dati di 3016 pazienti nel gruppo “controllo intensivo” e 3014 in quello “controllo convenzionale”.

Le caratteristiche basali dei pazienti erano simili: età media  $60,4 \pm 17,2$  e  $59,9 \pm 17,1$  anni, rispettivamente nel gruppo “controllo intensivo” e in quello “controllo convenzionale”, percentuali di maschi 62,6% e 64,2%, punteggi APACHE II medi  $21,1 \pm 7,9$  e  $21,1 \pm 8,3$  e percentuali di ricoveri nella UTI di pazienti operati 36,9% e 37,2%.

La durata mediana del trattamento in studio è stata 4,2 giorni nel gruppo “controllo intensivo” e 4,3 giorni con il “controllo convenzionale” (p=0,69). Una percentuale maggiore di pazienti nel primo gruppo, rispetto al secondo, ha ricevuto insulina (97,2% vs 69,0%; p<0,001), inoltre, anche le dosi di insulina sono risultate maggiori nel primo gruppo rispetto al secondo ( $50,2 \pm 38,1$  vs  $16,9 \pm 29,0$  U/die; p<0,001); la glicemia media pesata nel tempo è risultata significativamente inferiore nel primo gruppo rispetto al secondo ( $115 \pm 18$  vs  $144 \pm 23$  mg/dl; p<0,001).

A 90 giorni dalla randomizzazione il 27,5% dei pazienti nel gruppo “controllo intensivo” e il 24,9% di quelli nel gruppo “controllo convenzionale” è deceduto (OR per il decesso nel gruppo “controllo intensivo” 1,14; CI 95% 1,02–1,28;  $p=0,02$ ). Anche il tempo di sopravvivenza mediano è risultato inferiore nel primo gruppo rispetto al secondo (HR, 1,11; CI 95% 1,01–1,23;  $p=0,03$ ).

Le morti per cause cardiovascolari sono state più frequenti nel gruppo “controllo intensivo” rispetto a quello “controllo convenzionale” (41,6% vs 35,8%). In entrambi i gruppi la maggior parte delle morti è avvenuta nelle UTI (65,9% vs 66,3%) o in ospedale dopo la dimissione dalle UTI (26,5% e 26,2%). Durante il periodo di 90 giorni, non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi nella permanenza nelle UTI o in ospedale.

Il numero di pazienti che ha sviluppato una nuova insufficienza di uno o più organi è risultato simile tra i due gruppi. Non è stata rilevata una differenza significativa nel numero di giorni di ventilazione forzata, di terapia di *renal replacement*, nel numero di colture ematiche positive a patogeni o di trasfusioni di eritrociti. L’ipoglicemia grave è stata rilevata nel 6,8% dei pazienti nel gruppo “controllo intensivo” e nello 0,5% di quelli nel gruppo “controllo convenzionale” (OR 14,7; CI 95% 9,0–25,9;  $p<0,001$ ). Non è stata riportata alcuna sequela a lungo termine dell’ipoglicemia grave.

I risultati di questo ampio studio indicano che un controllo intensivo della glicemia aumenta la mortalità tra i pazienti adulti ricoverati nelle UTI: un livello glicemico  $\leq 180$  mg/dl determina una mortalità inferiore rispetto ad un valore compreso tra 81 e 108 mg/dl.

Limiti dello studio comprendevano l’aver adottato un criterio soggettivo per l’inclusione (la prevista durata di permanenza nelle UTI), la non cecità e il raggiungimento di un livello glicemico inferiore all’intervallo prefissato in una percentuale significativa dei pazienti nel gruppo “controllo intensivo”. Punti di forza sono l’aver utilizzato un algoritmo standardizzato e accessibile per via informatica per la gestione della glicemia e la potenza statistica superiore a quella di studi precedenti.

Nell’editoriale di accompagnamento allo studio, sono stati evidenziati ulteriori punti di forza: l’ampio e rappresentativo spettro di malattie e di pazienti considerati e l’uso di un outcome primario preciso e significativo. Vanno considerati, invece, ulteriori limiti come la differenza tra i gruppi nell’uso di corticosteroidi. Inoltre, il 10% dei pazienti randomizzati al gruppo “controllo intensivo” ha interrotto prematuramente il trattamento, tuttavia non è chiaro quanto questi pazienti abbiano contribuito alla differenza tra i gruppi in termini di mortalità. Un ulteriore aspetto non chiaro è relativo all’assenza di differenze tra i gruppi nella durata di permanenza nelle UTI o in ospedale e nella percentuale di disfunzioni d’organo, nonostante l’alta mortalità nel gruppo “controllo intensivo”.

I risultati di NICE-SUGAR indicano, quindi, che nelle coorti di pazienti come quella studiata non è stato evidenziato un beneficio addizionale derivante da un ulteriore abbassamento dei livelli di glucosio al di sotto dell’intervallo 140–180 mg/dl, semmai ci potrebbe essere un rischio che comunque rimane da chiarire.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** controllo glicemico; insulina; RCT.

#### Riferimento bibliografico

NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.

Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU-how tight is too tight?. *N Engl J Med* 2009; 360: 1346-9.

**Prevenzione delle fratture non vertebrali con assunzione orale di vitamina D e dose dipendenza: una metanalisi di RCT**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Secondo due metanalisi del 2007 (*Department of Health and Human Services, <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/vitadtp.htm>; Boonen S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1415-23*), la vitamina D non può ridurre significativamente il rischio di fratture quando utilizzata in monoterapia ma soltanto in associazione al calcio e in pazienti anziani istituzionalizzati. Secondo una terza metanalisi dello stesso anno (*Tang BM et al. Lancet 2007; 370: 657-66*), invece, il rischio totale di fratture può essere ridotto del 12% dall'assunzione di calcio, in associazione o meno alla vitamina D, (esito, comunque, confutato da più recenti risultati che hanno dimostrato l'effetto neutro del calcio sulle fratture non vertebrali e la possibilità di un effetto contrario sulle fratture del bacino). Dati epidemiologici hanno supportato la relazione dose-effetto tra vitamina D e riduzione delle fratture, dimostrando un significativo trend positivo tra livelli plasmatici di 25-idrossi vitamina D, densità minerale ossea del bacino e minore resistenza alle estremità. Inoltre, una migliore efficacia contro le fratture a livelli più elevati di 25-idrossi vitamina D era emersa anche da risultati di una metanalisi precedentemente pubblicata (*Bischoff-Ferrari HA et al. JAMA. 2005; 295: 2257-64*). Scarsa aderenza alla terapia, basso dosaggio e/o uso di ergocalciferolo, integratore di minore efficacia, sono fattori che possono oscurare l'efficacia della vitamina D.

Alla luce di queste controverse evidenze, l'obiettivo principale di questa revisione sistematica e metanalisi di RCT in doppio cieco e di elevata qualità, è stato quello di determinare l'efficacia nella prevenzione delle fratture degli integratori di vitamina D somministrati per via orale in soggetti di età  $\geq 65$  anni. In secondo luogo, è stata valutata l'efficacia di questi prodotti in funzione della dose, dei livelli plasmatici di 25-idrossi vitamina D raggiunti e in sottogruppi predefiniti.

Sono state interrogate le banche dati MEDLINE, del Cochrane Controlled Trials Register ed EMBASE fino all'agosto 2008; ulteriori studi sono stati identificati attraverso le voci bibliografiche e gli abstract presentati all'American Society for Bone and Mineral Research fino al 2007. Sono stati inclusi solo gli RCT sull'uso di integratori orali di vitamina D (colecalfiferolo [vit. D<sub>3</sub>] o ergocalciferolo) con un follow-up minimo di 1 anno e con più di una frattura in totale per ogni trial su una popolazione di età media  $\geq 65$  anni, un disegno in doppio-cieco, report sull'aderenza alla terapia e la documentazione della diagnosi della frattura. È stata condotta anche un'analisi separata degli studi sull'impiego della vitamina D 1- $\alpha$ -idrossilata, compresi i trial sulla 1- $\alpha$ -idrossil vitamina D<sub>3</sub>, 1,25-idrossi-vitamina D<sub>3</sub> e 1- $\alpha$ ,25-diidrossi-2 $\beta$  (3-idrossipropossi) vitamina D<sub>3</sub>.

La metanalisi ha escluso i trial non controllati, gli studi osservazionali e quelli su animali oltre agli studi condotti su pazienti ad alto rischio di cadute e fratture, soggetti trapiantati, colpiti da ictus, in terapia steroidea o anti Parkinson e/o con un precario stato di salute.

La principale misura di esito è stata definita come il rischio relativo (RR) della prima o reiterata frattura non-vertebrale o del bacino in soggetti in trattamento con integratori di vitamina D, con o senza supplementazione di calcio, rispetto a pazienti in trattamento con placebo o con la sola integrazione di calcio. Per determinare il rapporto dose-effetto, è stata calcolata la dose ricevuta di integratore di vitamina D come prodotto tra dose e percentuale di aderenza.

Sono stati identificati 12 RCT in doppio cieco che rispondevano ai requisiti di inclusione dell'analisi primaria della prevenzione di fratture non vertebrali, 8 dei quali sono stati considerati anche per la valutazione dell'efficacia nelle fratture dell'anca. La popolazione totale dei 12 studi era di 42.279 soggetti, con età media di 78 anni e prevalentemente di sesso femminile (89%). In 3 trial la dose di vitamina D ricevuta era  $\leq 400$  UI/die mentre nei rimanenti 9 studi la dose media di assunzione variava da 482 UI/die a 770 UI/die. La durata del trattamento variava da 12 a 84 mesi.

**Prevenzione delle fratture non vertebrali**

Il RR totale dei 12 studi, per ogni dose di vitamina D, era di 0,86 (95% CI 0,77-0,96), ma con evidente eterogeneità tra i vari studi. In seguito a stratificazione in funzione della dose ricevuta (3 studi, n=9014), in corrispondenza di dosi di colecalciferolo di 340-380 UI/die, il RR era di 1,02 (0,92-1,15), suggerendo che dosi  $\leq$ 380 UI/die di vitamina D non riducevano il rischio di fratture non-vertebrali. In corrispondenza di dosi di vitamina  $\geq$ 400 UI/die (9 studi, n=33.265), il RR aggregato è stato di 0,80 (0,72-0,89), suggerendo una riduzione del 20% del rischio di fratture vertebrali con dosi di 482-770 UI/die di vitamina D.

La differenza di rischio per le dosi più elevate era dell'1,1% (0,6-1,5%;  $p < 0,001$ ), con un NNT di 93 (66-160), per la durata della terapia tra 12 e 84 mesi.

L'analisi di metaregressione ha mostrato una maggiore riduzione del rischio di fratture non vertebrali sia alle dosi più elevate ( $p=0,003$ ) sia ai livelli plasmatici più alti di 25-idrossi vitamina D ( $p=0,04$ ). L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato una riduzione del RR del 10% nei trial sull'ergocalciferolo rispetto al 23% negli studi sul colecalciferolo. L'effetto della vitamina D è risultato moderatamente maggiore nella popolazione meno anziana (65-74 anni) e non istituzionalizzata. L'integrazione di calcio ad assunzioni adeguate di vitamina D non sembra avere influenzato l'efficacia della vitamina nella riduzione delle fratture non vertebrali.

**Prevenzione delle fratture dell'anca**

Il RR aggregato per ogni dose di vitamina D (8 studi, n=40.886) era di 0,91 (0,78-1,05) ma con una certa eterogeneità risolta dopo la stratificazione degli studi in funzione della dose ricevuta. In corrispondenza di dosi di colecalciferolo di 340-380 UI/die (3 studi, n=9014) il RR era di 1,09 (0,90-1,32). A dosi  $>$ 400 UI/die (5 studi, n=31.872) il RR era di 0,82 (0,69-0,97). Quindi, le dosi più alte di vitamina D hanno ridotto il rischio di frattura dell'anca del 18%. La differenza di rischio per le dosi più elevate era dello 0,60% (0,23-0,96%;  $p=0,02$ ), con un NNT di 168 (104-440), per la durata della terapia tra 12 e 84 mesi.

L'analisi di metaregressione ha evidenziato una maggiore riduzione del rischio di fratture dell'anca sia alle dosi più elevate ( $p=0,07$ ) sia ai livelli plasmatici più alti di 25-idrossi vitamina D ( $p=0,01$ ).

A causa della minore disponibilità di trial con end point relativi a fratture dell'anca, l'analisi per sottogruppi è risultata limitata.

**Prevenzione delle fratture non vertebrali con vitamina D 1- $\alpha$ -idrossilata**

L'analisi è stata condotta su 7 RCT (n=1484; 65-74 anni di età, 99,7% di sesso femminile), dei quali nessuno riportava dati separati per le fratture dell'anca. Il RR aggregato confrontato a placebo o al calcio era di 0,58 (0,37-0,92), simile a quello rilevato per la vitamina D alle dosi più elevate nella fascia di età.

La metanalisi ha dimostrato che l'efficacia dei supplementi di vitamina D nella prevenzione delle fratture non vertebrali e dell'anca aumenta significativamente sia alle dosi più elevate che in corrispondenza dei livelli più alti di 25-idrossivitamin D.

Non è stata, infatti, osservata alcuna riduzione del rischio con dosi  $<$ 400 UI/die. Invece, la somministrazione di dosi comprese tra 482 e 770 UI/die ha incrementato l'efficacia di almeno il 20% per le fratture non vertebrali e di almeno il 18% per quelle dell'anca.

È anche possibile ipotizzare che i maggiori benefici possano essere ottenuti con un'assunzione precoce dei supplementi di vitamina D e con una terapia a lungo termine.

**Conflitto di interesse:** nessuno riportato.

**Parole chiave:** fratture non vertebrali/fratture dell'anca, vitamina D, metanalisi.

**Riferimento bibliografico**

Bischoff-Ferrari HA et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009; 169:551-61.

**Allucinazioni ed altri sintomi psicotici associati all'uso dei farmaci per il disturbo da deficit di attenzione/iperattività nei bambini**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*) viene sempre più frequentemente diagnosticato negli Stati Uniti tra i bambini in età scolare, molti dei quali trattati con terapia farmacologica.

Da un'indagine condotta nel 2003 dai *Centers for Disease Control and Prevention* degli Stati Uniti, è stato stimato che il 7,8% dei bambini di età compresa tra 4 e 17 anni risulta affetto da ADHD e che il 4,3% dei soggetti di questa fascia d'età riceve farmaci specifici per la cura della patologia. L'impatto sulla sanità pubblica di una reazione avversa a farmaci per l'ADHD può quindi essere significativo e ciò pone in rilievo l'esigenza di delineare in maniera più soddisfacente il profilo di tollerabilità di queste molecole.

L'idea di eseguire una prima revisione degli eventi psichiatrici da farmaci utilizzati nei bambini con ADHD nasce da un dibattito pubblico avvenuto nel 2005 durante un meeting organizzato dal *Pediatric Advisory Committee* (PAC) della FDA. I risultati dell'analisi, presentati nel 2006, hanno mostrato un aumento del rischio di psicosi e mania correlato all'impiego di questi farmaci.

L'obiettivo del presente studio, realizzato dal CDER (*Center for Drug Evaluation and Research*) della FDA, è stato quello di analizzare i dati di sorveglianza post-marketing e quelli derivanti da trial clinici di tutti i farmaci già indicati per il trattamento della ADHD o di quelle molecole in fase di sviluppo clinico per tale indicazione in pediatria, al fine di ottenere una migliore comprensione della loro capacità di indurre reazioni avverse psichiatriche, determinandone inoltre la frequenza.

La FDA ha richiesto alle aziende farmaceutiche di ricercare all'interno delle banche dati elettroniche degli RCT tutti gli eventi avversi correlabili a mania o psicosi indotti da farmaci psicostimolanti per ADHD di loro produzione. La ricerca degli eventi è stata eseguita utilizzando i seguenti termini predefiniti: allucinazioni (di qualsiasi tipo, es. visive, uditive, tattili, miste), disturbi deliranti (di qualsiasi tipo, es. somatici, di persecuzione, di grandezza, di riferimento), schizofrenia (di qualsiasi tipo), disturbo psicotico, psicosi transitoria, psicosi acuta, paranoia, psicosi infantile, disturbo schizofrenicoide/schizoaffettivo, catatonia, mania ed ipomania.

Sono state incluse nell'analisi le seguenti molecole: amfetamina (capsule a rilascio prolungato), desmetilfenidato (comprese, capsule a rilascio prolungato), metilfenidato (capsule a rilascio prolungato, formulazione long-acting e transdermica), atomoxetina (capsule), modafinil (comprese). Per quest'ultima molecola, l'impiego nell'ADHD non è stato autorizzato negli Stati Uniti, a causa della possibile insorgenza di gravi reazioni dermatologiche.

Sono stati considerati tutti gli eventi verificatisi durante gli RCT pediatrici o entro 48 ore dalla sospensione del trattamento. Le ditte farmaceutiche hanno fornito la descrizione degli studi clinici, il numero di pazienti esposti ai farmaci e la durata di esposizione, in modo da permettere il calcolo dei rapporti di incidenza.

In un'analisi separata, sono stati vagliati tutti i casi di psicosi o mania di bambini ed adulti trattati con farmaci per ADHD identificati nel database di segnalazione spontanea AERS (*Adverse Event Reporting System*) della FDA. L'analisi ha preso in esame i report ricevuti tra il 1 gennaio 2000 ed il 30 giugno 2005 che includessero i sopracitati sintomi psichiatrici. Contemporaneamente, è stato richiesto alle ditte produttrici di fornire tutti i dati recepiti dai propri database di sorveglianza post-marketing.

Complessivamente, sono stati analizzati 49 RCT sugli psicostimolanti per l'ADHD ed eseguiti nell'ambito di programmi pediatrici. Un totale di 11 casi di psicosi/mania si sono verificati in associazione ai principi attivi in studio (eccetto l'amfetamina) durante un trattamento in doppio cieco complessivo di 743 anni-persona. Il tasso di eventi per 100 anni-persona nel gruppo in trattamento attivo è risultato pari a 1,48 (IC 95% 0,74-2,65). Al contrario, tra tutti i bambini con



ADHD inseriti nel gruppo placebo, in un periodo di esposizione pari a 420 anni-persona, non sono stati osservati eventi avversi sovrapponibili a psicosi/mania.

I risultati ottenuti dalla revisione delle segnalazioni spontanee post-marketing provenienti dall'AERS o dalle banche dati delle ditte produttrici dei farmaci sono stati sovrapponibili.

Complessivamente, sono stati individuati 865 report relativi a segni e/o sintomi di psicosi o mania da farmaci per l'ADHD. Di questi, la maggior parte si riferiva a pazienti pediatrici, dei quali circa la metà era di età  $\leq 10$  anni.

La maggior parte dei casi (30%-78%, secondo il tipo di farmaco) è stata confermata dagli operatori sanitari e mostrava un'associazione temporale positiva con la somministrazione del farmaco. La percentuale dei report che riportava un dechallenge positivo (risoluzione dei sintomi dopo sospensione del farmaco) variava tra il 25% ed il 59%, in relazione al farmaco.

Non sono stati rilevati fattori di rischio specifici per gli eventi avversi in studio. Nel 90% dei casi non è stata descritta una storia pregressa di disturbi psichiatrici similari. Le allucinazioni (sensazioni visive e/o tattili di insetti, serpenti o vermi) erano tra gli eventi più comunemente segnalati nei bambini e sono risultate reversibili alla sospensione dei farmaci.

I dati derivanti da RCT e dal sistema di sorveglianza post-marketing negli Stati Uniti hanno quindi mostrato che alcuni pazienti, inclusi alcuni senza fattori di rischio particolari, possono sviluppare segni o sintomi correlati a psicosi o mania, come le allucinazioni, a dosi terapeutiche dei farmaci più frequentemente usati per la cura dell'ADHD.

In aggiunta alle limitazioni intrinseche alle analisi di sicurezza, esistono delle problematiche specifiche di questo studio. In primo luogo, un ampio numero di RCT ha reclutato soggetti con alta probabilità di risposta alla terapia farmacologica, mentre sono stati esclusi coloro che avessero avuto in precedenza episodi di intolleranza a psicostimolanti. Secondariamente, il tempo di esposizione ai farmaci di molti studi clinici (23 giorni in media) non era sufficiente per individuare eventi avversi non frequenti. Tale durata di osservazione poteva infatti risultare adeguata, nel caso in cui l'insorgenza dei sintomi psichiatrici si verificasse a distanza di giorni o qualche settimana dall'inizio del trattamento per l'ADHD, come osservato in circa 2/3 delle segnalazioni post-marketing, ma non lo era nel caso della rilevazione di altri eventi che mostrassero tempi di latenza più lunghi.

In realtà, le limitazioni citate potrebbero portare ad una sottostima del segnale di sicurezza. Nella programmazione di futuri RCT, bisognerà quindi correggere questi elementi al fine di una esatta definizione del profilo di sicurezza dei farmaci per la cura dell'ADHD.

I pazienti ed i medici dovrebbe inoltre essere messi a conoscenza della possibilità di comparsa di sintomi psichiatrici assimilabili a psicosi o mania durante il trattamento farmacologico dell'ADHD.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** farmaci per ADHD, RCT in pediatria, sorveglianza post-marketing.

#### **Riferimento bibliografico**

Mosholder AD et al. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics* 2009; 123: 611-6.

**Valutazione della sicurezza e degli esiti a lungo termine del trattamento iniziale con placebo: lo studio TADS (*Treatment for Adolescents with Depression Study*)**

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Gli studi controllati con placebo sono necessari per stabilire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci, ma sono state sollevate perplessità sull'impatto a lungo termine del ritardare, con l'utilizzo del placebo, l'inizio del trattamento attivo. In letteratura sono pubblicati molti meno studi controllati versus placebo sugli antidepressivi condotti nei bambini e negli adolescenti rispetto alla popolazione adulta e solo in un quarto dei trial è stata dimostrata la superiorità del farmaco rispetto al placebo (*Emslie GJ et al, J Clin Psychiatry 2005; 66:14-20*).

In questo lavoro gli autori hanno voluto valutare se l'utilizzo iniziale di placebo seguito poi da trattamento attivo, in pazienti adolescenti affetti da depressione maggiore o moderata, fosse associato nel lungo termine a risultati diversi rispetto a pazienti che avevano ricevuto trattamento attivo da subito, basandosi su diversi indicatori: i benefici diretti sui sintomi psichiatrici, il rischio di suicidio e il ricorso alle "procedure di salvataggio", cioè quei servizi messi a disposizione dei pazienti per minimizzare le crisi.

Lo studio TADS è un trial randomizzato e controllato che ha confrontato il trattamento attivo con fluoxetina, la terapia cognitivo-comportamentale, l'associazione di fluoxetina+terapia cognitivo-comportamentale rispetto a placebo in adolescenti con disturbo depressivo maggiore.

Sono stati arruolati 439 pazienti (età 12-17 anni), randomizzati in 4 gruppi: fluoxetina (n=109; 10 mg/die la prima settimana, 20 mg/die la seconda, incrementabile, secondo il giudizio clinico, fino ad un massimo di 40 mg/die), terapia cognitivo-comportamentale (n=111), fluoxetina+terapia cognitivo-comportamentale (n=107) e placebo (n=112).

Il trattamento previsto dallo studio consisteva di 3 stadi: stadio 1, fase acuta (12 settimane); stadio 2, fase di consolidamento (6 settimane); stadio 3, fase di mantenimento (18 settimane). Ai pazienti randomizzati a placebo che al termine della fase 1 non avevano mostrato miglioramenti venivano proposte 12 settimane di trattamento attivo in aperto; a quelli che avevano risposto positivamente al placebo venivano offerte 12 settimane di follow-up telefonico o il passaggio a trattamento attivo nel caso di ricadute. Sono state condotte valutazioni ogni 6 settimane per 36 settimane.

Outcome primario era la risposta al trattamento e la remissione dei sintomi basati sui punteggi delle scale "Children's Depression Rating Scale-Revised" (CDRS-R) e "Clinical Global Impression (CGI) improvement subscale".

Dei 112 partecipanti al gruppo placebo, 98 (87,5%) erano inclusi nello stadio 2 e 90 (80,4%) erano ancora nello studio all'inizio dello stadio 3.

Sono state confrontate le caratteristiche di base dei partecipanti che hanno completato lo stadio 3 e quelle dei soggetti che hanno abbandonato il trial ed è emerso che i primi erano in media più giovani (età media 14,3 anni vs 15,1 anni,  $p=0,02$ ) e presentavano episodi ricorrenti con una durata media maggiore (68,4 settimane vs 40,3 settimane,  $p=0,02$ ). Non sono emerse differenze nei tassi di drop out finali tra i responder e i non responder dopo il primo stadio né sui tassi di drop out nell'arco delle 36 settimane tra il gruppo placebo e quello in trattamento attivo.

Alla fine dello stadio 1 i pazienti che hanno risposto al placebo erano 39 e i non responder 73; questi ultimi, nello stadio 2 hanno ricevuto fluoxetina nel 24,7% dei casi, terapia psicologica nel 2,7%, l'associazione delle due nel 45,2% e il 27,4% non ha ricevuto trattamento. Dei 39 pazienti placebo-responder, il 20,5% ha ricevuto fluoxetina, il 7,7% terapia psicologica e il 5,4% fluoxetina+ terapia psicologica nello stadio 2.

Alla 12° settimana non è emersa alcuna differenza significativa tra il placebo ed il trattamento attivo (5,3% vs 7,3%) così come alla 24° settimana (15,6% vs 15,9%). Alla 36° settimana, invece, il

gruppo trattato inizialmente con placebo ha mostrato un maggiore ricorso a servizi esterni rispetto al gruppo in trattamento attivo (34,3% vs 18,1%;  $p < 0,004$ ).

I tassi di risposta, valutati con la scala CGI, per i pazienti del gruppo placebo-trattamento in aperto rispetto al gruppo in trattamento attivo erano rispettivamente: 35% vs 58% alla settimana 12; 67% vs 67% alla settimana 18; 72% vs 75% alla 24; 70% vs 80% alla 30 e 82% vs 83% alla 36; alla 36° settimana quindi i risultati erano comparabili (OR 1,22; 95% CI 0,62-2,40,  $p=0,86$ ). Sebbene le differenze fra le varie valutazioni parziali non fossero significative, alla 12° settimana il gruppo in trattamento attivo aveva un tasso di risposta significativamente più alto ( $p < 0,001$ ).

I tassi di remissione, valutati mediante CDRS-R, tra il gruppo placebo-trattamento in aperto rispetto al gruppo trattato erano: 17% vs 26% alla settimana 12, 34% vs 39% alla 18, 45% vs 49% alla 24°, 39% vs 56% alla 30° e 48% vs 59% alla 36°. Anche per i tassi di remissione, a 36 settimane, i risultati erano simili (OR 1,71; 1,01-2,89,  $p=0,06$ ); ma alla settimana 30 il gruppo trattato aveva una probabilità di remissione significativamente più alta ( $p < 0,010$ ). Sono stati calcolati i tassi di remissione alla 36° settimana per i pazienti identificati come placebo-responder alla fine della fase 1: per i responder è stato stimato un tasso di remissione del 61% alla 36° settimana rispetto al 39,7% dei non-responder ( $p=0,07$ ).

A 36 settimane, il tasso di eventi avversi gravi non è stato statisticamente differente tra il gruppo placebo e i trattati (13,4% vs 11,3%). Dei 112 soggetti del gruppo placebo-trattamento in aperto, 12 (10,7%) hanno avuto un evento suicidario (tentativo di suicidio, azione preparatoria o ideazione suicidaria) tra la settimana 12 e la 36, rispetto a 32 su 327 (9,8%) dei pazienti in trattamento attivo, con una differenza non statisticamente significativa.

I tassi di peggioramento tra la 12° e la 36° settimana non erano significativamente differenti, così come non è stato differente il ricorso a procedure di salvataggio tra i due gruppi alla settimana 12: 17,4% del gruppo in trattamento attivo vs 17% del gruppo placebo-trattamento in aperto; alla settimana 24 rispettivamente 18,4% vs 6,25% ( $p < 0,002$ ) e alla settimana 36 il 9,5% dei pazienti in trattamento attivo e nessuno del gruppo placebo-trattamento in aperto hanno necessitato di procedure di salvataggio ( $p < 0,001$ ).

L'obiettivo dello studio era quello di valutare la sicurezza dell'utilizzo di placebo come controllo negli studi clinici su adolescenti con depressione maggiore.

I risultati indicano che negli adolescenti il trattamento iniziale della depressione con placebo per 12 settimane e successivamente mediante interventi terapeutici clinicamente indicati non ha determinato, nel lungo termine, esiti significativamente peggiori, pur avendo risultati peggiori a 12 settimane (al termine cioè del trattamento con placebo). Da questi dati, sembra quindi emergere che ritardare il trattamento attivo per 12 settimane non si ripercuote negativamente sulla possibilità di un'adeguata risposta al successivo trattamento attivo.

I limiti dello studio, rilevati dagli stessi autori, risiedono nell'esiguità numerica del campione esaminato e nella difficoltà ad interpretare i risultati correlati ad un determinato trattamento: infatti essendo uno studio focalizzato su risultati a lungo termine, alla fine tutti i partecipanti erano in trattamento in aperto e molti non erano più nelle condizioni della randomizzazione iniziale.

In conclusione i risultati evidenziano che i pazienti trattati inizialmente con placebo raggiungono risultati a lungo termine simili a quelli dei pazienti che hanno ricevuto trattamenti attivi fin da subito.

Il placebo può quindi essere considerato un controllo accettabile nei trial randomizzati su adolescenti con depressione moderata e grave e continuano ad essere un importante strumento di ricerca per stabilire la sicurezza e l'efficacia di nuovi interventi.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** placebo, depressione in adolescenti, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Kennard B et al. Assessment of safety and long-term outcomes of initial treatment with placebo in tads. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 337-44.

### L'accesso alle informazioni sulle prescrizioni dei farmaci pediatrici negli Stati Uniti

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Negli Stati Uniti, negli anni, sono state attuate diverse iniziative legislative per incentivare il numero di farmaci specifici per l'uso pediatrico e per aumentare le informazioni sui dati di prescrizione in questa fascia di età. Le evidenze, tuttavia, dimostrano che tali strategie hanno avuto un successo limitato. Su 133 nuovi principi attivi autorizzati negli Stati Uniti tra il 1998 e il 2002, il numero di farmaci destinati all'uso pediatrico è aumentato dal 4% al 29% nell'arco di 3 anni dalla registrazione iniziale. Tra i 79 farmaci il cui brevetto scadeva nel novembre del 2003, 58 avevano ottenuto un'autorizzazione pediatrica, 45 erano autorizzati nei bambini <12 anni, 35 per una fascia di età <6 anni, 19 per <2 anni e 6 per <1 mese di età (*Grieve J et al. Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 730-5).

Anche se un farmaco viene autorizzato per l'uso pediatrico, non sempre la sua formulazione è adatta a questa fascia di età e ciò può costituire una barriera al suo utilizzo (*Nahata MC. Ann Pharmacother* 1999; 33: 247-9).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di esaminare il Physicians' Desk Reference (PDR) per valutare le variazioni dell'elenco dei medicinali autorizzati per i bambini negli Stati Uniti nel corso di un periodo di 10 anni (1998-2007) e determinare le variazioni nel numero e nelle percentuali delle formulazioni adeguate di tali farmaci.

Sono stati individuati ed esaminati tutti i prodotti elencati nei PDR USA nel 1998, 2002 e 2007 per estrarre le seguenti informazioni: nome del principio attivo, salificazione, dosaggio, nome della specialità, idoneità della formulazione, informazioni sull'autorizzazione pediatrica e età più bassa per la quale è stata concessa autorizzazione del farmaco.

Se un prodotto conteneva informazioni sulla somministrazione pediatrica in base al peso corporeo, invece che all'età, l'equivalente età minima per l'autorizzazione è stata estrapolata utilizzando il British National Formulary.

I prodotti sono stati suddivisi in diverse categorie in base alla via di somministrazione.

I gruppi di età sono stati classificati in base all'International Conference on Harmonisation's in: neonati (0-27 giorni), neonati/bambini (da 28 giorni a 23 mesi), bambini (2-11 anni), adolescenti (12-16/18 anni). Il gruppo di età 2-11 anni è stato suddiviso in altre due categorie (2-6 anni e 7-11 anni) per condurre un'analisi più dettagliata. In funzione dello stato autorizzativo le fasce di età sono state classificate in: neonati, neonati/bambini, 2-6 anni, 7-11 anni e 12-18 anni.

I dati di prescrizione sono stati analizzati per determinare lo stato della autorizzazione pediatrica e l'idoneità per i bambini secondo l'anno, il tipo di formulazione e l'età del gruppo e sono stati classificati secondo il sistema ATC.

Più di 2000 prodotti con le relative informazioni prescrittive complete sono state elencati in ogni PDR per anno: 2577 prescrizioni nel 1998, 2139 nel 2002 e 2894 nel 2007. Tra le prescrizioni, quelle autorizzate nei bambini sono state il 55,9% nel 1998, il 54,3% nel 2002 e il 51,3% nel 2007.

Nel 2007, 684 prescrizioni non erano più presenti nell'elenco del PDR e 327 di queste erano autorizzate nella popolazione pediatrica. Il numero di prescrizioni presenti nell'elenco in formulazioni adatte per i bambini fino al 2007 è diminuito, ma le percentuali sono rimaste simili nel corso del decennio. I tre principali tipi di formulazione per tutto il periodo analizzato comprendevano: prodotti non adatti alla via orale (>57%), iniettabili (>38%) e adatti per la via orale (>17%).

Nel corso del decennio, il numero di prescrizioni in elenco in ogni PDR relative a prodotti autorizzati nei bambini è diminuito di circa un terzo.

In particolare vi è stata una diminuzione del 39% per i prodotti autorizzati per i neonati ed una del 34% per i bambini di età compresa tra 2-6 anni tra il 1998 e il 2007.

Nell'analisi per categoria ATC è stato riscontrato un piccolo aumento, sia come numero che come percentuali, delle prescrizioni di antibiotici sistemici nel 2007 rispetto al 2002 e un piccolo aumento nella tasso percentuale di antineoplastici e di farmaci cardiovascolari. Le nuove entità elencate più comunemente in entrambi gli anni sono stati i farmaci per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, il sistema nervoso, il sistema cardiovascolare, gli agenti antimicrobici sistemici, gli antineoplastici e gli immunomodulatori. I principi attivi appartenenti a questi gruppi rappresentavano il 60% dei nuovi principi attivi presenti in elenco nel 2002 e il 68% nel 2007.

Le informazioni del Physicians' Desk Reference non indicano che vi sia stato un miglioramento nell'accesso ai farmaci e alle informazioni sulle prescrizioni, nella popolazione pediatrica degli Stati Uniti nel periodo 1998-2007.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** farmaci per uso pediatrico, tassi di prescrizione, PDR.

#### **Riferimento bibliografico**

Young L et al. Access to prescribing information for paediatric medicines in the USA: post-modernization. BJCP 2009, 67: 341-46.

### **Reazioni avverse al trattamento con farmaci tocolitici nel parto pretermine: uno studio di coorte prospettico**

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

I farmaci autorizzati come tocolitici comprendono l'agonista  $\beta$ -adrenergico ritodrina e l'antagonista dell'ossitocina atosiban. Gli inibitori della ciclossigenasi e i calcio antagonisti sono anch'essi utilizzati per evitare il parto pretermine, ma non sono attualmente registrati per questa indicazione. Pochi studi clinici hanno confrontato in maniera diretta il profilo di tollerabilità di questi trattamenti.

La scelta dei farmaci tocolitici di prima linea per il trattamento del parto pretermine è pertanto dibattuta poiché non esistono evidenze conclusive sulla sicurezza delle varie terapie.

Questo studio di coorte prospettico, in aperto, ha valutato l'incidenza di complicanze materne gravi associate all'uso di farmaci tocolitici utilizzati nel parto pretermine in situazioni cliniche routinarie.

Sono state arruolate pazienti consecutive trattate con farmaci tocolitici secondo il protocollo utilizzato a livello locale in 28 ospedali dei Paesi Bassi e in Belgio, tra Gennaio 2006 e Luglio 2007. Sono state escluse dallo studio donne che avevano ricevuto tocolitici per altre indicazioni, quali versione cefalica per manovre esterne per presentazione podalica o rianimazione intrauterina in caso di sospetta sofferenza fetale durante il parto a termine. I dati raccolti comprendevano informazioni anagrafiche personali e ginecologiche di ogni donna comprese data di nascita, età gestazionale,

numero di figli, dilatazione della cervice, perdita di sangue, numero di membrane lesionate rispetto a quelle intatte, numero di feti e la presenza di patologie concomitanti quali disturbi cardiopolmonari, pre-eclampsia, ipertensione, diabete, anomalie placentari o poli-idramniosi. Sono stati registrati inoltre il tipo di trattamento tocolitico ed ogni evento avverso materno che avesse richiesto la sospensione della terapia. L'ostetrica presente al parto decideva quando sospendere il trattamento in caso di un evento avverso.

Alla fine del periodo di registrazione tutti gli eventi avversi sono stati valutati e classificati da un gruppo di esperti costituito da 5 membri: tre ostetriche e due farmacologi. Al gruppo di esperti è stato inizialmente richiesto di stabilire se gli eventi avversi registrati rispettavano il criterio di essere insorti durante la tocolisi e di aver richiesto la sospensione del trattamento secondo l'opinione dell'ostetrica e, successivamente, di classificare gli eventi avversi in termini di intensità (grave o lieve).

I singoli membri hanno valutato tutti i casi di eventi avversi in cieco relativamente al tipo di tocolitico utilizzato. Per la definizione degli eventi avversi gravi, gli autori hanno fatto riferimento al "Council for International Organizations of Medical Sciences", linea guida sulla cui base gli eventi avversi gravi correlabili al trattamento tocolitico comprendevano: ipotensione grave (sistolica <100 mmHg e riduzione >20% rispetto ai valori basali), dispnea grave, edema polmonare, infarto del miocardio, shock anafilattico, ricovero in terapia intensiva o morte materna. Un evento avverso lieve è stato definito come un evento che portava alla sospensione della terapia tocolitica (per esempio tachicardia, nausea, vertigini, cefalea) ma che non rientrava nella definizione di evento avverso grave. La causalità di ogni evento è stata effettuata da ciascun esperto per ciascun evento sulla base dei criteri di causalità dell'OMS (certa, probabile, possibile, dubbia, condizionale, non valutabile).

La somministrazione di tocolitici è stata classificata in base a tre modalità di trattamento: singola (un farmaco tocolitico), sequenziale (più tocolitici somministrati in periodi separati) o combinata (più tocolitici simultaneamente).

L'outcome primario dello studio era l'incidenza di reazioni avverse gravi ai tocolitici (generale e relativa alle singole categorie di trattamento). Per ogni modalità di trattamento gli autori hanno condotto un'analisi separata per ogni tipo di tocolitico. Mediante regressione logistica è stata effettuata un'analisi di sottogruppo per la verifica di possibili fattori relativi all'aumento dell'incidenza di reazioni avverse ai tocolitici, quali gestazione multipla, storia medica o qualsiasi altra patologia ginecologica.

Lo studio ha arruolato 1920 donne. L'età materna media è stata di 29.8 anni e l'età media gestazionale di 29 settimane. I farmaci tocolitici utilizzati (singoli, combinati o sequenziali) sono stati il calcio antagonista nifedipina (n=1022; 34,3%), l'antagonista dell'ossitocina atosiban (n=1248; 41,9%), gli agonisti  $\beta$ -adrenergici ritodrina e fenoterolo (n=411; 13,8%), l'inibitore della ciclossigenasi indometacina (n=261; 8%), solfato di magnesio (n=18; 0,6%) e nitroglicerina per via transdermica, un donatore di ossido nitrico (n=4).

Eventi avversi sono stati registrati in 38 donne, 16 le reazioni gravi e 15 quelle lievi. Tra le reazioni materne gravi sono stati riportati: per gli agonisti  $\beta$ -adrenergici 5 casi di dispnea (2 in trattamenti combinati), 1 insufficienza cardiaca (trattamento sequenziale), 1 ipossia (trattamento combinato), 1 edema polmonare (trattamento combinato), 1 dispnea (associazione con il trattamento improbabile), e 1 trombosi venosa profonda (trattamento combinato, associazione con il trattamento improbabile); per atosiban 2 casi di dispnea (entrambi in trattamento combinato), 1 insufficienza cardiaca (trattamento sequenziale), 2 edemi polmonari (trattamento combinato); per nifedipina 2 casi di dispnea (1 in trattamento combinato), 4 ipotensioni, 1 ipossia (trattamento combinato), 2 edemi polmonari (trattamento combinato) e 1 trombosi venosa profonda (trattamento combinato, associazione con il trattamento improbabile). Non sono state riportate reazioni gravi per

l'indometacina. Non sono state riportate morti fetali durante il trattamento e nessuno degli eventi lievi o gravi è stato seguito da morte fetale o neonatale.

Tra le 575 donne trattate con atosiban in monoterapia, nessuna aveva manifestato un evento avverso grave e 1 aveva avuto una lieve reazione avversa (0,2%). Delle 542 donne trattate con nifedipina, 5 avevano manifestato una grave reazione avversa (0,9%) e 6 lievi (1.1%). Tra le 175 donne trattate con un agonista  $\beta$ -adrenergico, 3 avevano manifestato una grave reazione avversa (1.7%) e 4 lievi (2.3%).

Il numero necessario di pazienti da trattare con atosiban rispetto agli agonisti  $\beta$ -adrenergici e alla nifedipina per prevenire una reazione avversa grave era rispettivamente di 59 (limite inferiore del 95% CI: 35) e 108 (limite inferiore del 95% CI: 56). In confronto ad atosiban, il rischio relativo di un evento avverso (lieve e grave combinati) con gli agonisti  $\beta$ -adrenergici era 22.0 (95% CI da 3.6 a 138) mentre con nifedipina era 12 (da 1.9 a 69.0). Dieci differenti combinazioni di atosiban, agonisti  $\beta$ -adrenergici, nifedipina e inibitori delle ciclossigenasi sono state registrate in 311 casi. Nelle pazienti trattate con queste combinazioni, sono state osservate 5 reazioni avverse gravi (1.6%) e 1 lieve (0.3%). Non sono state riportate reazioni avverse gravi nelle combinazioni con l'uso degli inibitori delle ciclossigenasi (n=143). In 282 donne che ricevevano la terapia tocolitica sequenziale sono state osservate 1 reazione avversa grave e 2 lievi (0.7%), tutte durante la somministrazione del secondo farmaco; una volta con un farmaco  $\beta$ -mimetico e due con nifedipina. L'assunzione di tocolitici è stata registrata in 414 donne con gravidanza multipla. Quattro di queste donne hanno manifestato una grave reazione avversa da tocolitico in confronto alle donne con una gravidanza singola (RR 1.5, 95% CI da 0.39 a 5.0). Due delle donne (2.0%) sono state trattate con terapia singola di nifedipina (n=101) e due (2.4%) con terapia combinata (n=84). La regressione logistica ha dimostrato che la rottura pretermine delle membrane, la perdita di sangue e altre patologie ostetriche non erano associate in modo indipendentemente ad alcun evento avverso.

L'uso di farmaci agonisti  $\beta$ -adrenergici e la terapia tocolitica multipla, utilizzati per prevenire la nascita pretermine, sono stati associati ad un'incidenza elevata di reazioni avverse materne gravi. Indometacina e atosiban, in monoterapia, erano gli unici trattamenti tocolitici non associati a reazioni avverse materne gravi. Viene sottolineata la necessità di un confronto diretto tra nifedipina e atosiban per verificarne l'efficacia nel posticipare il parto pretermine.

L'editoriale di accompagnamento allo studio può essere riassunto nei seguenti punti chiave:

- Beta-agonisti, atosiban e indometacina riducono l'incidenza del parto fino a 48 ore rispetto a placebo, ma nessuno di questi farmaci ha dimostrato di migliorare gli esiti neonatali. Nifedipina non è mai stata confrontata a placebo per questa indicazione, ma è risultata più efficace dei beta-agonisti nel ritardare il parto con evidenza di miglioramento degli esiti neonatali. Atosiban e nifedipina non sono mai stati confrontati in maniera diretta.
- Dallo studio si evince una incidenza globale di eventi avversi ridotta, ma si evidenzia il pericolo legato a politrattamenti per i quali non esistono prove di efficacia né in combinazione, né in somministrazione sequenziale.
- Le definizioni utilizzate nello studio non hanno compreso l'emorragia post-partum tra gli eventi avversi. Questa omissione è quantomeno sorprendente considerando il meccanismo di azione dei trattamenti tocolitici.
- I risultati evidenziano una "sicurezza relativa" dei tocolitici, nonostante i  $\beta$ -agonisti presentino l'incidenza più elevata di reazioni avverse. Continuare ad impiegarli con questa indicazione appare un atteggiamento difficile da giustificare.
- Atosiban risulta il farmaco con il miglior profilo di tollerabilità materna, ma non ha dimostrato di migliorare gli esiti neonatali ed è molto più costoso di nifedipina.

- Dopo più di 30 anni di ricerca non è ancora chiaro se la terapia tocolitica porti benefici per il feto, pertanto la scelta di quale farmaco impiegare rimane una questione secondaria. Il vero dilemma consiste nello stabilire se applicare o meno questi trattamenti. Non solo il trattamento tocolitico potrebbe non avere benefici, ma essere dannoso a lungo termine, come osservato nello studio ORACLE II in cui è stato dimostrato un aumento del rischio di paralisi cerebrale a 7 anni in bambini nati da donne trattate con antibiotici con parto pretermine con membrane intatte (*Kenyon et al. Lancet 2008;372:1319-27*).

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato da Ferring Pharmaceuticals BV, che commercializza atosiban. Uno degli autori ha ricevuto un finanziamento dalla stessa azienda per uno studio precedente.

**Parole chiave:** reazioni avverse, tocolitici, studio di coorte prospettico.

#### Riferimenti bibliografici

Heus et al. Adverse drug reaction to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338; doi:10.1136/bmj.b744.

Carlin A et al. Tocolytics and preterm labour. *BMJ* 2009; 338: 727-8.

### Imatinib mesilato nella terapia adiuvante dopo resezione di un "GastroIntestinal Stromal Tumor" (GIST) primario e localizzato: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Il GIST è il sarcoma del tratto intestinale più comune. La terapia principale per questo tipo di tumore è l'asportazione chirurgica ma, sfortunatamente, i risultati che si ottengono con la sola chirurgia sono inadeguati: il 50% dei pazienti sviluppano recidive tumorali entro 5 anni.

L'imatinib mesilato è un inibitore selettivo delle tirosin-kinasi KIT, PDGFR $\alpha$ , ABL e BCR-ABL, somministrato per via orale la cui efficacia nei confronti del GIST è nota fin dal 2000.

In considerazione dell'attività di questo farmaco, della tendenza alle recidive tumorali in seguito all'asportazione chirurgica e della scarsità d'effetto degli agenti chemioterapici convenzionali, esiste un solido razionale per valutare i benefici dell'imatinib come trattamento adiuvante del GIST. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se il trattamento adiuvante con imatinib possa avere, rispetto al placebo, un effetto positivo sulla comparsa di recidive nei soggetti sottoposti all'asportazione chirurgica di un GIST primario e localizzato.

Lo studio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo e multicentrico è stato condotto tra luglio 2002 e aprile 2007, in 230 centri degli USA e del Canada. I criteri di inclusione sono stati: diagnosi istologica di GIST primario e localizzato di almeno 3 cm e positivo per la proteina KIT; età  $\geq 18$  anni; un *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Zubrod performance status*  $\leq 2$ . I pazienti dovevano essere stati registrati entro 70 giorni dall'asportazione del tumore e iniziare il trattamento il giorno 84. Ventotto giorni prima della registrazione, i pazienti sono stati sottoposti ad un'analisi radiologica postoperatoria che rilevasse l'assenza di tumori. Ulteriori criteri di inclusione erano: un'adeguata funzionalità epatica, renale ed ematologica e la risposta negativa al test di gravidanza. Nella fase antecedente l'inizio dello studio non era consentito l'uso di imatinib, chemioterapia, radioterapia o di altri trattamenti successivi alla chirurgia. Sono stati anche esclusi pazienti con un'infezione attiva richiedente antibiotici nei 14 giorni precedenti la registrazione nello studio; donne in fase di allattamento; pazienti con una patologia cardiaca di classe 3 o 4 secondo la classificazione della *New York Heart Association* e pazienti in trattamento con dose massima di warfarin.

I pazienti (n=713) sono stati randomizzati a ricevere imatinib (n=359) alla dose orale di 400 mg/die o placebo (n=354) per 1 anno; le visite sono state alla settimana 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 e poi ogni 3 mesi per 2 anni e ogni 6 mesi fino al 5° anno.



L'end point primario era il tempo di sopravvivenza libero da recidive. Gli effetti tossici sono stati valutati secondo i criteri del *National Cancer Institute common terminology*. La dose di farmaco per i pazienti con eventi avversi di grado 3 e 4 (esclusa l'anemia) la cui correlazione al trattamento era considerata almeno possibile veniva modificata.

Al verificarsi di una recidiva, per i pazienti inizialmente randomizzati a placebo era consentito il passaggio al trattamento con imatinib 400 mg/die; per i pazienti già in trattamento attivo veniva prescritto imatinib alla dose di 800 mg/die.

L'8% (n=30) dei pazienti del gruppo imatinib e il 20% (n=70) del gruppo placebo hanno avuto una recidiva tumorale o sono deceduti. Dopo 1 anno, l'imatinib ha significativamente aumentato la sopravvivenza libera da recidive rispetto al placebo (98% vs 83%, HR 0.35 [0.22-0.53; p<0.0001]). Il follow-up mediano è stato di 19.7 mesi (minimo 0, massimo 56.4).

Il trattamento è stato interrotto in 184 pazienti (26%), l'interruzione nel gruppo imatinib era dovuta agli eventi avversi (p<0.0001) mentre nel gruppo placebo alla recidive tumorali (p<0.0001).

L'imatinib come adiuvante è stato ben tollerato, i più comuni eventi avversi riportati nel gruppo in trattamento con il farmaco rispetto al placebo sono stati dermatite (3% vs 0), dolore addominale (3% vs 1%), diarrea (2% vs 1%) e iperglicemia (<1% vs 2%). Sebbene lo studio non fosse stato disegnato per valutare sottogruppi di pazienti, è stato esaminato l'effetto della dimensione del tumore (fattore di stratificazione) ed è stato rilevato che il tempo di sopravvivenza libera da recidive era maggiore nel gruppo imatinib rispetto al placebo in ogni categoria di pazienti.

La terapia adiuvante risulta particolarmente importante per i pazienti ad alto rischio, per cui il rischio di recidive a due anni dall'intervento supera il 50% in assenza di trattamento. Ad oggi non vi sono altri farmaci approvati dall'FDA contro i GIST, quindi la possibilità di ritardare o prevenire le recidive tramite la terapia adiuvante è cruciale dal momento che la resistenza acquisita nei confronti degli inibitori delle tirosin chinasi si verifica nella maggior parte dei pazienti con tumore metastatico. La sopravvivenza globale tra i gruppi in studio è risultata simile e questo non sorprende se si considera il tempo di *follow-up* relativamente breve e il disegno dello studio in base al quale è permesso ai pazienti del gruppo placebo di ricevere l'imatinib in caso di comparsa di recidive. Un *follow-up* più lungo è necessario al fine di stabilire se la terapia adiuvante con imatinib incrementi la frequenza di guarigione relativa alla chirurgia. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se potranno essere usate dosi superiori ai 400mg/die nella terapia adiuvante.

La terapia adiuvante con imatinib sembra migliorare il tempo di sopravvivenza libera da recidiva rispetto al placebo, dopo la resezione di un GIST primario localizzato. Questi esiti avranno delle conseguenze sul trattamento di pazienti con GIST primario e localizzato e potranno essere rilevanti per l'uso, come adiuvante, di altre molecole antitumorali.

L'editoriale di accompagnamento al lavoro, sottolinea che lo studio suggerisce che tutti i pazienti dovrebbero essere trattati per un anno con imatinib dopo la resezione di un GIST di almeno 3 cm. Per questo tipo di pazienti l'imatinib è stato approvato nel dicembre 2008 dall'FDA per un trattamento di durata illimitata. L'editorialista sottolinea che i ricercatori hanno riscontrato un miglioramento solo marginale nella sopravvivenza libera da recidive in pazienti con un tumore <10 cm, a 3 anni il miglioramento era quasi nullo nei pazienti con una massa tumorale compresa tra 3 e 6 cm e a 2 anni la riduzione del rischio nei pazienti con un tumore compreso tra 6 e 10 cm era solo del 10%. Inoltre, poiché i pazienti con metastasi saranno trattati con imatinib, potrebbe essere più interessante valutare come end point la sopravvivenza in assenza di terapia antitumorale in termini di effetti tossici e di costi. L'editoriale solleva anche la questione della scelta dei criteri di stratificazione, infatti il rischio di recidive è influenzato oltre che dalla dimensione tumorale anche dall'indice mitotico e dalla localizzazione del tumore primario.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** imatinib, GIST, terapia adiuvante.

**Riferimenti bibliografici**

DeMatteo RP et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104.

Hohenberger P. Adjuvant imatinib in GIST: a self-fulfilling prophecy, or more? *Lancet* 2009; 373: 1058-60.

---

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

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

Direttore Responsabile	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

---

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311  
[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

## **DISCLAMER**

### **Leggere attentamente**

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

## **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---

---