



Newsletter numero 32 del 15.03.2009

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

- **Il rischio di infarto del miocardio nella popolazione generale persiste dopo l'interruzione della terapia con antinfiammatori non steroidei**
- **Rischio di herpes zoster in pazienti con artrite reumatoide trattati con farmaci anti-TNF- α**
- **Una metanalisi sull'efficacia e sulla sicurezza degli analoghi dell'insulina nel trattamento del diabete mellito**
- **Confronto della variabilità glicemica associata all'uso di insulina glargina e di insulina ad azione intermedia come componenti di base di un regime ad iniezioni multiple giornaliere in adolescenti con diabete di tipo 1**
- **Uso a lungo termine di corticosteroidi per via inalatoria e rischio di polmonite in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva**
- **Tromboprolifassi con warfarin in pazienti affetti da tumore con cateteri venosi centrali (WARP): uno studio randomizzato in aperto**
- **Uso dell'antibiotico ed ecologia di popolazione: come si può ridurre la resistenza agli antibiotici. Uno studio osservazionale population-ecology**
- **Peso della sindrome depressiva nella politerapia complessa in pazienti con disturbo bipolare: risultati dallo STEP-BD**
- **Epatotossicità da tè verde: una revisione della letteratura e due casi non pubblicati**

Il rischio di infarto del miocardio nella popolazione generale persiste dopo l'interruzione della terapia con antinfiammatori non steroidei

A cura del Dott. Francesco Salvo

Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più utilizzati al mondo e di conseguenza i loro effetti collaterali possono avere un impatto enorme sulla salute pubblica. Per queste ragioni, comprendere a fondo il loro profilo di sicurezza è essenziale per permetterne un corretto utilizzo in pratica clinica.

Il loro meccanismo di azione si basa sull'inibizione della ciclo-ossigenasi (COX), un enzima che modula in maniera cruciale la sintesi delle prostaglandine. L'enzima è presente in due isoforme: una costitutiva (COX-1), espressa in tutti i tessuti e responsabile di importanti funzioni, tra le quali quella gastroprotettiva, ed una inducibile (COX-2) prodotta a seguito di alcuni stimoli patogeni, quali traumi od infiammazione. Inoltre la COX-2, ma non la COX-1, viene indotta nelle cellule endoteliali in risposta allo stress causato fisiologicamente dal flusso laminare ematico, normalmente presente nelle zone libere da lesioni aterosclerotiche (*Topper JN et al. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 10417–22*). Dunque, il gene che produce la COX-2 può essere considerato come un gene vasoprotettore, dal momento che determina la produzione di prostaciclina (*Grosser T et al. J Clin Invest 2006; 116: 4–15*).

Tradizionalmente i FANS sono associati a problemi gastrointestinali (GI), dalla dispepsia ai sanguinamenti. A causa di ciò, sono stati sviluppati dei principi attivi che inibiscono selettivamente la COX-2, con l'intento di ridurre al minimo le complicanze GI, mantenendo l'effetto antinfiammatorio ed analgesico mediato principalmente dall'inibizione della COX-2.

I risultati dello studio VIGOR hanno infatti evidenziato un profilo GI favorevole ma, al contempo, hanno mostrato un aumento del rischio di infarto del miocardio (MI) tra i pazienti in terapia con rofecoxib rispetto a quelli che assumevano naprossene (*Bombardier C et al. N Engl J Med 2000; 343: 1520–8*). Nel settembre 2004, il trial APPROVe, studio a lungo termine che confrontava rofecoxib versus placebo, è stato interrotto a causa dell'aumento del rischio di eventi cardiovascolari (CV), maggiore di 2 volte con rofecoxib (*Bresalier RS et al. N Engl J Med 2005; 352: 1092–102*). Ciò ha determinato il ritiro volontario del farmaco dal commercio da parte della Merck.

Il meccanismo di cardiotossicità del rofecoxib è stato già suggerito: l'inibizione della produzione di prostaciclina, dovuta alla soppressione selettiva della COX-2, determina vasocostrizione, trombosi ed una aterogenesi accelerata. Tutti questi effetti farmacologici potrebbero portare ad infarto del miocardio o stroke, ma possono essere mitigati se non annullati, dalla contemporanea inibizione della COX-1 piastrinica, con una conseguente mancata produzione di trombossano 1A. Tale ipotesi si è rivelata reale dopo altri trial effettuati su celecoxib, valdecoxib e parecoxib (*Solomon SD et al. N Engl J Med 2005; 352: 1071–80; Ott E et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1481–92; Nussmeier NA et al. N Engl J Med 2005; 352: 1081–191*).

Di contro, esistono crescenti evidenze che associano alcuni FANS tradizionali che inibiscono fortemente la COX-1 ad un rischio di eventi CV paragonabile a quello dei coxib: il diclofenac potrebbe essere considerato un buon esempio (*Garcia Rodriguez LA et al. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1628–36*). Queste evidenze potrebbero riguardare tutti i FANS che a dosi terapeutiche non inibiscono la COX-1 piastrinica.

Ora, mentre i problemi GI associati ai FANS non ne hanno limitato fortemente l'uso, cosa ben diversa potrebbe avvenire a seguito della conferma della loro tossicità CV. Recentemente sono stati pubblicati i dati che riguardano il follow-up dei pazienti arruolati nello studio APPROVe (*Baron JA et al. Lancet 2008; 372: 1756–64*; vedi **SIF-Farmaci in evidenza n. 24 del 01.11.2008**). Uno dei

punti più controversi è che, secondo quanto riportato originariamente, la tossicità CV non si manifestava fino a 18 mesi dall'inizio del trattamento. Anche se questi risultati in seguito sono stati corretti dagli autori, sembra ormai chiaro che la durata d'uso è un fattore indipendente predittivo del rischio. Ciò sembra pienamente compatibile con il meccanismo proposto, soprattutto in popolazioni prive di un rischio CV al basale. Ma la scoperta probabilmente più interessante relativa all'analisi di un follow-up prolungato consiste nel fatto che il rischio associato all'uso di rofecoxib ha una durata di almeno un anno dopo la sospensione della terapia. Purtroppo, comunque, il numero dei pazienti era troppo basso e si riferiva esclusivamente al rofecoxib.

Uno studio osservazionale condotto su 8852 casi di MI non fatale e 20.000 controlli, ha dimostrato una forte correlazione tra capacità inibente in vitro della COX-2 a dosi terapeutiche ed MI (Garcia Rodriguez LA et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1628–36). Alla luce di quanto riportato dal follow-up dei pazienti arruolati nell'APPROVe, l'analisi è stata effettuata solo sui pazienti che avevano interrotto recentemente l'assunzione di FANS (tra 7 e 365 giorni). Tra i 1478 casi e i 2917 controlli restanti, il rischio di manifestare un MI non fatale era lievemente significativo (RR 1,11 95% CI 1,03-1,20). Inoltre, stratificando i pazienti in base alla durata dell'uso di FANS, tra i pazienti che avevano assunto il farmaco per <1 anno, non è stato riscontrato alcun aumento del rischio. Di contro, tra i pazienti che, pur non assumendo più il farmaco, erano stati in trattamento continuativo per ≥1 anno, il rischio era elevato (RR 1,58 95%CI 1,27-1,96) e paragonabile agli utilizzatori correnti, che avevano assunto il farmaco per periodi di tempo simili (RR 1,45 95%CI 1,27-1,65). Inoltre, dall'analisi degli utilizzatori pregressi è risultato che il rischio andava riducendosi con il passare del tempo. Infatti, tra i pazienti che avevano precedentemente utilizzato FANS per >1 un anno era il rischio elevato nei primi tre mesi dall'interruzione della terapia (RR 1,74 95% CI 1,34-2,26), rimaneva tale durante i 3 mesi successivi (RR 1,61 95%CI 0,94-2,76) mentre ritornava ai livelli basali nei periodi successivi (RR 1,07 95%CI 0,64-1,81).

Questi risultati sono compatibili con quelli riportati dal trial APPROVe per il rofecoxib ed indicano una persistenza del rischio CV associato all'uso di FANS per 6 mesi dopo la loro sospensione (RR 1,71 95%CI 1,35-2,17) solo in pazienti che avevano precedentemente utilizzato FANS per >1 anno in maniera continuativa. Questi risultati supportano inoltre l'ipotesi che il processo scatenato dalla soppressione della produzione di prostaciclina si traduca in un'accelerata aterosclerosi (Kobayashi T et al. *J Clin Invest* 2004; 114: 784–94), un evento che non è facile dall'essere annullato dopo la sospensione del trattamento.

Conflitto di interesse: il database utilizzato per questo studio (THIN) è sostenuto da un grant Pfizer. Gli autori dello studio avevano i pieni diritti sul manoscritto indipendentemente dalla ditta.

Parole chiave: coxib/FANS, rischio CV, studio osservazionale.

Riferimento bibliografico

Garcia Rodriguez LA et al A. Risk of myocardial infarction persisting after discontinuation of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1-3.

Rischio di herpes zoster in pazienti con artrite reumatoide trattati con farmaci anti-TNF- α

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Alcuni trial clinici randomizzati e studi osservazionali di coorte hanno dimostrato che i pazienti trattati con farmaci che inibiscono il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) presentano maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche ed opportunistiche dovute a molteplici eziologie, mentre sono più limitati i dati sulle infezioni di origine virale.

L'herpes zoster, patologia neuro-cutanea caratterizzata da rash vescicolare doloroso a distribuzione dermatomica risultante dalla riattivazione del Virus Varicella-Zoster (VVZ), ha rappresentato uno degli eventi avversi più frequenti riportati nei trial clinici sui farmaci anti-TNF- α .

I pazienti immunodepressi sono esposti ad un rischio maggiore di sviluppare herpes zoster, come dimostrato da studi eseguiti su bambini leucemici, soggetti candidati a trapianto di midollo osseo e pazienti HIV-positivi. Anche i soggetti affetti da artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, disturbi muscolo-scheletrici non infiammatori sono a maggior rischio di herpes zoster rispetto alla popolazione generale.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il contributo delle diverse terapie farmacologiche per l'artrite reumatoide, in particolar modo degli agenti anti-TNF- α , al rischio di riattivazione del VVZ. L'analisi si è basata su dati provenienti da uno studio di coorte prospettico tuttora in corso, il registro tedesco dei biologici RABBIT, ideato al fine di esaminare il profilo di sicurezza ed efficacia dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide.

Lo studio RABBIT ha incluso tutti i soggetti affetti da artrite reumatoide sottoposti a nuova terapia con infliximab, etanercept, adalimumab o anakinra e, come gruppo di controllo, i pazienti che avevano effettuato lo switch da un primo trattamento tradizionale con DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drug) per fallimento terapeutico. Il reclutamento è avvenuto nel periodo maggio 2001-dicembre 2006 in 150 centri reumatologici della Germania; la raccolta dei dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine dei farmaci anti-TNF- α verrà condotta fino al 2011.

A periodi predeterminati di follow-up (3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi) sono state raccolte informazioni sul trattamento, l'attività della malattia (conta delle articolazioni tumefatte e dolenti, velocità di sedimentazione eritrocitaria, livelli di proteina C reattiva, rigidità mattutina), le patologie concomitanti e gli eventi avversi. Le informazioni sul trattamento includevano le date di inizio e fine delle terapie con DMARD o farmaci biologici, i motivi di interruzione della terapia, l'assunzione di farmaci concomitanti quali glucocorticoidi, FANS o COXIB.

La misura di esito principale è stata l'Hazard Ratio (HR) degli episodi di herpes zoster associati a trattamento con farmaci anti-TNF α . Lo studio è stato disegnato con l'intento di rilevare una differenza clinicamente significativa (HR 2,0) tra la classe degli anti-TNF α confrontata ai DMARD e, nel caso di differenti profili di rischio tra i biologici, un aumento del valore di HR di almeno 2,5 per gli anticorpi monoclonali e le proteine di fusione rispetto ai DMARD.

Complessivamente, sono stati inclusi nell'analisi 5040 pazienti. Al momento dell'inclusione nello studio, i soggetti trattati con anti-TNF- α differivano significativamente dai controlli per età, durata della malattia, positività al fattore reumatoide, stato funzionale, numero di pregresse insufficienze terapeutiche con DMARD, maggiore attività della malattia.

Si sono verificati 86 episodi di herpes zoster in 82 soggetti, di cui 39 casi potevano essere correlati ad infliximab/adalimumab, 23 ad etanercept e 24 ai DMARD. Quindici pazienti presentavano herpes zoster multidermatomero e 4 herpes zoster oftalmico; 18 eventi erano gravi e 12 di questi hanno causato il ricovero ospedaliero.

Rispetto al gruppo controllo, sono stati individuati tassi di incidenza grezzi di herpes zoster significativamente più elevati nei pazienti trattati con farmaci biologici, in particolar modo con anticorpi monoclonali ($p=0.01$).

Tra i casi di herpes zoster multidermatomero, il tasso di incidenza grezzo per 1000 anni-persona è risultato maggiore per i pazienti in terapia con anticorpi monoclonali con valori corrispondenti a 3,8 (95% CI 1.0-9,7) per 1000 anni-persona per l'infliximab e a 3,6 (95% CI 1.7-6,9) per l'adalimumab. I fattori di trattamento associati ad un aumento del rischio di herpes zoster sono stati l'uso dei glucocorticoidi e degli anticorpi monoclonali rispetto alla terapia convenzionale con DMARD, mentre non sono state individuate correlazioni con metotrexato, leflunomide o azatioprina. Il tasso

di incidenza grezzo per 1000 anni-persona è stato di 11,1 per gli anticorpi monoclonali (7,9-15,1) e di 8,1 per l'etanercept (5,0-12,4).

Dopo aggiustamento per età, gravità dell'artrite reumatoide e uso di glucocorticoidi, è stato osservato un significativo aumento del rischio con infliximab e adalimumab (HR 1,82; 1,05-3,15), anche se inferiore alla soglia della significatività clinica di 2,5. Non sono state evidenziate associazioni significative né con etanercept (HR 1,36; 0,73-2,55) né con gli anti-TNF α come classe terapeutica (HR 1,63; 0,97-2,74). L'associazione con uso di glucocorticoidi a dosi ≥ 10 mg è rimasta significativa, anche dopo aggiustamento per età e gravità dalla patologia.

È stato esaminato un sottogruppo di 1344 pazienti che hanno effettuato almeno un cambio di terapia. Il valore mediano della durata della terapia è stato di 15,8 mesi con anti-TNF- α e di 11,3 mesi con DMARD convenzionali. I pazienti che hanno effettuato lo switch hanno mostrato un rischio più elevato di herpes zoster rispetto agli altri pazienti (HR aggiustato 2,4; 1,5-3,9).

Gli autori dello studio riconoscono alcuni limiti dell'analisi, quali la scarsa numerosità del campione ed il periodo di follow-up troppo breve.

Sebbene i risultati dell'analisi indichino una differenza significativa nel rischio di herpes tra pazienti trattati con anticorpi monoclonali e quelli in trattamento convenzionale con farmaci DMARD, il valore ottenuto di HR pari a 1,8 non ha raggiunto la soglia di significatività clinica predefinita. L'analisi è stata basata su un numero di episodi virali molto ridotto ed il carattere osservazionale dello studio impedisce di valutare gli effetti di confondimento della malattia basale. In questo studio non è infatti possibile distinguere tra il rischio di herpes zoster dovuto all'attività infiammatoria della malattia stessa e quello dovuto all'effetto immunosoppressivo dei farmaci, inclusi i glucocorticoidi.

In conclusione, il trattamento con infliximab ed adalimumab è stato correlato in maniera significativa ad un aumento del rischio di herpes zoster rispetto alla terapia con DMARD. Non è stata individuata alcuna associazione tra herpes zoster e il trattamento con etanercept.

I pazienti con artrite reumatoide altamente attiva ed una storia di almeno 3 fallimenti con terapia tradizionale con DMARD hanno mostrato un rischio più elevato di infezione da herpes. Anche l'età avanzata e l'uso di glucocorticoidi hanno aumentato il rischio.

I risultati ottenuti evidenziano la necessità di un attento monitoraggio dei pazienti affetti da artrite reumatoide in terapia con farmaci anti-TNF- α per segni precoci e sintomi di herpes zoster, sebbene siano necessari ulteriori dati per chiarire questa associazione.

Conflitto di interesse: lo studio è stato supportato da finanziamenti di varie ditte farmaceutiche.

Parole chiave: farmaci anti-TNF- α , herpes zoster, studio osservazionale.

Riferimento bibliografico

Strangfeld A et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. JAMA 2009; 301: 737-44.

Una metanalisi sull'efficacia e sulla sicurezza degli analoghi dell'insulina nel trattamento del diabete mellito

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Il diabete mellito è associato a complicanze a lungo termine, come la morte per cause cardiovascolari, la retinopatia e la nefropatia. Per ridurre tale rischio, è indispensabile uno stretto controllo della glicemia, mantenendo i valori di emoglobina A1c (HbA1c) $\leq 7\%$. L'uso di insulina è

indicato nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 in cui non si ottiene un adeguato controllo glicemico tramite l'esercizio fisico, la dieta o la terapia con ipoglicemizzanti orali.

Le insuline tradizionali comprendono l'insulina umana regolare e l'insulina protamina neutra di Hagedorn ad azione intermedia. Poichè queste insuline non sono in grado di mimare la secrezione endogena basale e post-prandiale, sono stati sviluppati analoghi dell'insulina (lispro, aspart e glulisina ad azione rapida; glargina e detemir a lunga durata d'azione).

Al contrario delle revisioni sistematiche effettuate in precedenza, in cui non sono stati presi in considerazione gli analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione nel trattamento del diabete di tipo 1 e in quello gestazionale, questa metanalisi ha valutato gli outcome associati all'utilizzo di analoghi dell'insulina rapida e a lunga durata d'azione nel trattamento del diabete di tipo 1 e 2 (adulti e bambini) e in quello gestazionale.

Sono stati inclusi gli studi randomizzati e controllati pubblicati fino ad aprile 2007, su ulteriori outcome di interesse e confronti tra classi di analoghi dell'insulina, utilizzando i seguenti database: MEDLINE (1966-Aprile 2007), MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, MEDLINE Daily Update, EMBASE (1980-Aprile 2007), BIOSIS Previews (1989-Aprile 2007) e la Cochrane Library (numero 3, 2007). Inoltre sono stati esaminati i siti web delle Agenzie, così come le Società di endocrinologia e diabete. Infine, sono state prese in considerazione anche le evidenze fornite dalle ditte produttrici.

Gli outcome valutati erano rappresentati dalla concentrazione di HbA1c, ipoglicemia, qualità della vita, soddisfazione del paziente, complicanze del diabete (inclusa la mortalità) e gli effetti avversi. Sono stati analizzati i dati sull'ipoglicemia utilizzando il rischio relativo di sviluppare ≥ 1 episodio di ipoglicemia durante il periodo in studio; per la frequenza degli episodi è stato utilizzato il tasso di incidenza (cioè il numero di episodi per paziente per unità di tempo).

Nell'analisi sono stati inclusi 68 RCT su analoghi dell'insulina rapida e 49 su analoghi a lunga durata d'azione. Non sono stati identificati studi in bambini con diabete di tipo 2 nè su analoghi a lunga durata d'azione in donne diabetiche in stato di gravidanza.

Molti studi erano a carattere multinazionale e sponsorizzati dall'industria. Il numero di pazienti in ogni studio variava da 7 a 1008. Nella maggior parte dei 48 studi cross-over mancava o non era menzionato un periodo di washout. Tutti gli studi erano in aperto. La durata dei trial variava da 4 settimane a 30 mesi. All'interno di ogni popolazione e confronto, tra gli studi non sono state riscontrate differenze importanti in termini di caratteristiche dei pazienti (es. sesso, grado di obesità e severità o durata del diabete).

La qualità metodologica dei trial, stimata tramite la scala Jadad, è stata considerata bassa (score 2 o 3).

Negli adulti con **diabete di tipo 1**, rispetto all'insulina umana regolare, l'uso di insulina lispro ha determinato una riduzione marginale delle concentrazioni di HbA1c (differenza media pesata -0,09%; 95% CI da -0,16% a -0,02%), una riduzione del rischio di ipoglicemia severa (RR 0,80; 95% CI 0,67-0,96) ed una minore incidenza di ipoglicemia notturna (0,51; 0,42-0,62). Per quanto riguarda l'ipoglicemia totale, l'incidenza era simile tra i due gruppi.

In seguito all'uso di insulina aspart è stata osservata una concentrazione media di HbA1c lievemente inferiore (differenza media pesata -0,13%, da -0,20% a -0,07%). Non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda il rischio di ipoglicemia severa e l'incidenza di ipoglicemia totale. Nell'unico studio che ha riportato dati sull'ipoglicemia notturna (*Bode B et al. Diabetes Care 2002; 25: 439-44*), l'incidenza era statisticamente inferiore nei pazienti trattati con insulina aspart (0,55; 0,43-0,70).

Tra insulina lispro ed aspart non sono state osservate differenze statisticamente significative relativamente all'HbA1c e all'incidenza di ipoglicemia notturna, mentre l'incidenza di ipoglicemia totale risultava maggiore per l'insulina lispro (1,49; 1,37-1,63). Rispetto all'insulina protamina

neutra di Hagedorn, l'insulina glargina determinava un piccolo miglioramento statisticamente significativo dell'HbA1c (differenza media pesata $-0,11\%$, da $-0,21\%$ a $-0,02\%$). Tra insulina detemir e insulina protamina neutra di Hagedorn non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'HbA1c; tuttavia, con insulina detemir è stata osservata una lieve riduzione del rischio di ipoglicemia severa (0,74; 0,58-0,96) e notturna (0,92; 0,85-0,98), ma non totale.

Negli studi condotti su adolescenti e bambini con diabete di tipo 1, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra insulina lispro o aspart e insulina umana regolare né tra insulina glargina ed insuline convenzionali ad azione intermedia.

L'unico studio di confronto (Robertson KJ et al. *Diabet Med* 2007; 24: 27-34) tra insulina detemir e insulina protamina neutra di Hagedorn non ha evidenziato differenze per quanto riguarda l'HbA1c e l'ipoglicemia severa, mentre sull'ipoglicemia notturna e totale è stato evidenziato un piccolo beneficio, ma statisticamente significativo, da parte dell'insulina detemir.

Per quanto riguarda i pazienti con **diabete di tipo 2**, i trial di confronto tra insulina lispro o aspart e insulina umana regolare non hanno evidenziato differenze statisticamente significative in termini di HbA1c, ipoglicemia severa, notturna e totale. Negli studi che hanno confrontato insulina detemir e insulina protamina neutra di Hagedorn, i risultati erano simili tra i due gruppi, tranne che per l'ipoglicemia notturna che risultava inferiore con insulina detemir (0,66; 0,45-0,96), mentre nei casi in cui è stato associato un ipoglicemizante orale la differenza nell'HbA1c era a favore dell'insulina protamina neutra di Hagedorn (differenza media pesata $0,13\%$; $0,03\%$ - $0,22\%$).

Anche negli studi di confronto tra insulina detemir e insulina glargina non sono state osservate differenze tra i due gruppi. Non erano disponibili dati sufficienti per stabilire se gli analoghi avessero un profilo migliore rispetto alle insuline convenzionali nella riduzione delle complicanze del diabete o in termini di mortalità.

In studi di confronto tra insulina lispro o aspart e insulina umana regolare, condotti su donne gravide con diabete di tipo 1 o diabete gestazionale, non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di HbA1c, ipoglicemia severa, notturna e totale.

L'incidenza di eventi avversi era simile tra insuline convenzionali e analoghi. A parte l'ipoglicemia, gli eventi avversi più frequenti erano rappresentati da infezioni del tratto respiratorio superiore, reazioni a livello del sito di iniezione e aumento di peso. Gli eventi avversi gravi erano rari.

Inoltre, i trial spesso non riportavano dati relativi alla soddisfazione del paziente o alla qualità della vita.

Come tutte le revisioni sistematiche, anche questa metanalisi presenta alcuni limiti. L'eterogeneità tra i vari studi, soprattutto per gli outcome relativi all'ipoglicemia, potrebbe essere dovuta alle differenze in termini di caratteristiche dei pazienti e di strategie di trattamento. Inoltre sono stati raccolti separatamente i dati relativi all'HbA1c e all'ipoglicemia. Quando il controllo glicemico è più aggressivo, può essere meno probabile riscontrare differenze nell'HbA1c, mentre è più probabile osservare benefici nell'ipoglicemia. Non tenendo conto di questa correlazione, si può sottostimare il beneficio che deriva dagli analoghi dell'insulina, anche se i risultati di una recente metaregressione suggeriscono che l'aggiustamento per i livelli di HbA1c non altera di molto la stima del rischio relativo di ipoglicemia.

In conclusione, i risultati della metanalisi indicano che, rispetto alle insuline convenzionali, gli analoghi dell'insulina offrono pochi vantaggi in termini di controllo della glicemia o di riduzione dell'ipoglicemia.

Sono necessari ulteriori studi per valutare meglio l'impatto degli analoghi dell'insulina sulle complicanze a lungo termine del diabete, sulla mortalità, sulla qualità della vita e sulla soddisfazione del paziente.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea l'importanza indiscutibile delle insuline nella terapia del diabete. In particolare, le formulazioni a lunga ed intermedia durata d'azione sono utili per ottenere livelli stabili di insulina, in quanto mimano il rilascio fisiologico in misura maggiore rispetto alle insuline convenzionali.

Nella metanalisi sopra riportata, i risultati confermano che non si possono trarre conclusioni relative agli effetti a lungo termine degli analoghi dell'insulina sul rischio di complicanze e la mortalità correlate al diabete, in quanto sono disponibili solo trial di breve durata.

Gli autori della metanalisi hanno riportato dati relativi alle insuline in commercio in Canada. Tuttavia, in una revisione Cochrane pubblicata nel 2006 (*Siebenhofer A et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD003287*), relativa ad analoghi dell'insulina rapida, è stata valutata l'insulina glulisina, che rispetto all'insulina regolare non si è dimostrata più efficace in termini di controllo glicemico o di riduzione del rischio di ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 1. Tale risultato è stato confermato da uno studio di confronto tra questi due tipi di insulina in pazienti con diabete di tipo 2 (*Rayman G et al. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76: 304-12*).

In base ai dati disponibili, risulta che gli analoghi dell'insulina determinano solo minime riduzioni aggiuntive dei livelli di HbA1c. Partendo dal presupposto che la riduzione dell'HbA1c determina benefici clinici simili a quelli osservati nel Diabetes Control and Complications Trial (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-86*), circa 650 pazienti con diabete di tipo 1 dovrebbero essere trattati con analoghi dell'insulina rapida per 1 anno per prevenire lo sviluppo di retinopatia in 1 paziente.

Per quanto riguarda gli episodi severi di ipoglicemia, questi sono rari. Uno studio cross-sectional (*Müller N et al. Diabetologie Stoffwechsel 2008; 3: 41-50*) condotto in Germania su 35.723 pazienti (5.891 con diabete di tipo 1 e 29.693 con diabete di tipo 2), di cui il 59% trattati con analoghi dell'insulina, ha evidenziato che gli analoghi non erano associati a riduzione dell'incidenza di ipoglicemia severa.

Inoltre, poichè è stato consigliato ai pazienti di iniettare insulina regolare in media 30 minuti prima del pasto, mentre gli analoghi immediatamente prima del pasto, si può ipotizzare che la differenza di tempo di somministrazione rappresenti una delle principali ragioni alla base di una migliore soddisfazione del paziente associata alla terapia con gli analoghi. Tuttavia, per quanto riguarda la qualità della vita, non è stato dimostrato alcun miglioramento in seguito a somministrazione di analoghi.

Conflitto di interesse: nessuno riportato per quanto riguarda gli autori della metanalisi. Gli autori dell'editoriale hanno dichiarato di aver effettuato studi per conto di Sanofi-Aventis, Eli Lilly e Novo Nordisk.

Parole chiave: rapporto rischio/beneficio, analoghi dell'insulina, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Singh SR et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 385-97.

Siebenhofer-Kroitzsch A et al. Insulin analogues: too much noise about small benefits. *CMAJ* 2009; 180: 369-70.

Confronto della variabilità glicemica associata all'uso di insulina glargina e di insulina ad azione intermedia come componenti di base di un regime ad iniezioni multiple giornaliere in adolescenti con diabete di tipo 1

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Migliorare il controllo glicemico al fine di prevenire o posticipare le complicanze microvascolari è un obiettivo di primaria importanza nei bambini e negli adolescenti con diabete di tipo 1. È stato

proposto che la variabilità della glicemia, quando combinata ai livelli del HbA1C, è un indicatore sia del controllo glicemico sia del rischio di complicanze a lungo termine.

L'insulina glargina è un'insulina con un picco d'azione ridotto o assente e con bassa variabilità di assorbimento. Il suo uso nell'ambito di un regime ad iniezioni multiple giornaliere (IMG) ha permesso di ottenere un buon controllo glicemico con meno ipoglicemia, rispetto all'insulina NPH, in pazienti adulti con diabete di tipo 1 o di tipo 2. Un solo studio randomizzato importante ha valutato l'efficacia di regimi a IMG a base di insulina glargina o di insuline ad azione intermedia in pazienti pediatrici.

In questo studio non è stata esaminata la variabilità dei livelli di glucosio ma l'obiettivo primario è stato confrontare questi due approcci di terapia insulinica intensiva in adolescenti con diabete di tipo 1. Secondariamente, è stata confrontata la variabilità dei livelli di glucosio associati all'uso di insulina glargina o insulina intermedia (NPH o Lente) come componenti di base di un regime a IMG.

Sono stati arruolati pazienti (n=175) di età 9-17 anni con diabete di tipo 1 (da almeno 1 anno), ad uno stadio di pubertà ≥ 2 secondo Tanner, con un livello del HbA1C 7,0%-9,5% e che praticavano almeno 2 iniezioni di insulina al giorno oppure l'infusione sottocutanea continua di insulina. Sono stati esclusi i pazienti che nei 3 mesi precedenti hanno avuto chetoacidosi diabetica o che nei 12 mesi precedenti hanno avuto ≥ 2 episodi di ipoglicemia grave (es. un evento che ha richiesto l'assistenza di un'altra persona e accompagnato o da un livello di glucosio < 36 mg/dl [$< 2,0$ mmol/l] oppure da un pronto recupero dopo assunzione di carboidrati, somministrazione di glucosio ev o di glucagone). I pazienti hanno accettato di effettuare l'auto-monitoraggio della glicemia almeno 4 volte al giorno. Un sottogruppo di pazienti (insulina glargina n=74; insulina NPH/Lente n=75) ha accettato di usare un sistema di monitoraggio continuo che misurava le concentrazioni interstiziali del glucosio (*continuous glucose monitoring system*; CGMS). Il glucosio interstiziale è stato misurato per 3 giorni consecutivi nel corso di tre periodi (settimana 0, settimana 12 e settimana 24). Il controllo glicemico è stato realizzato valutando sia il livello di HbA1C al momento dell'arruolamento e alle settimane 12 e 24 sia il tempo in cui il valore dal CGMS era < 70 , < 50 , ≤ 40 , ≥ 250 e ≥ 350 mg/dl ($< 3,89$, $< 2,78$, $\leq 2,22$ e $\geq 13,88$ e $\geq 19,45$ mmol/l).

La variabilità dei livelli del glucosio nel gruppo CGMS è stata determinata valutando: 1) la deviazione standard (DS) dalla media dei valori rilevati, 2) l'ampiezza media dell'escursione glicemica (*mean amplitude of glycemic excursion*; MAGE) e 3) il valore M (*). Sono stati, inoltre, determinati i minuti trascorsi a livelli di glucosio < 70 , < 50 , ≤ 40 , ≥ 250 e ≥ 350 mg/dl ($< 3,89$, $< 2,78$, $\leq 2,22$ e $\geq 13,88$ e $\geq 19,45$ mmol/l).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere insulina glargina una volta al giorno prima di colazione oppure insulina ad azione intermedia (NPH o Lente) due volte al giorno; le dosi iniziali sono state il 40%-50% della dose giornaliera totale. Entrambi i gruppi hanno ricevuto insulina lispro prima di ogni pasto in base ai carboidrati assunti, con correzioni individualizzate delle dosi in base al grado di deviazione della glicemia dal valore desiderato.

I cambiamenti dei livelli della HbA1C rispetto al basale sono stati $-0,25 \pm 0,14\%$ e $-0,05 \pm 0,13\%$, rispettivamente nel gruppo insulina glargina (n=76) e in quello insulina NPH/Lente (n=81); queste variazioni non sono risultate significative. Ciò nonostante, l'analisi delle misure effettuate ha rivelato che nei pazienti con livelli basali più elevati l'uso di insulina glargina ha prodotto una riduzione maggiore. Il numero di letture di livelli di glucosio < 70 mg/dl per anno-paziente ($< 3,88$ mmol/l) sono state 116,1 nel gruppo insulina glargina e 93,8 in quello insulina NPH/Lente (p=0,030); quelle < 50 mg/dl ($< 2,78$ mmol/l) 21 vs 20 (p=0,81), quelle < 36 mg/dl ($< 2,00$ mmol/l) 1,2 vs 1,7 (p=0,32), il numero gli episodi di ipoglicemia grave sono stati 0,20 vs 0,09 (p=0,18) e la percentuale di eventi avversi associati al trattamento sono stati 17,6% vs 8,9%; (p=0,12).

Nel sottogruppo CGMS il cambiamento medio aggiustato del livello del HbA1C tra il basale e l'end point è stato -0,12% nel gruppo insulina glargina e -0,10% in quello NPH/Lente ($P=0,9250$). Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi nei valori medi di glucosio sia nelle 24 h sia in intervalli di 6 h nel corso della giornata.

I soggetti che hanno assunto insulina glargina hanno mostrato una significativa riduzione nella variabilità dei livelli di glucosio (in termini di DS dalla media) rispetto al basale ($p<0,0001$ ad ogni periodo di misura) e, rispetto a quelli nel gruppo insulina NPH/Lente, una riduzione significativamente maggiore alla settimana 24 ($p=0,0147$). I pazienti che hanno assunto insulina NPH/Lente hanno mostrato un tendenza verso la riduzione della DS dalla media alla settimana 12 ($p=0,0503$) ma non alla settimana 24 ($p=0,4286$). Nel gruppo insulina glargina la MAGE è stata significativamente ridotta, rispetto al basale, sia alla settimana 12 ($p=0,0001$) sia alla 24 ($p<0,0001$). Nel gruppo insulina NPH/Lente il cambiamento medio aggiustato rispetto al basale della MAGE non è stato significativo né alla settimana 12 ($p=0,1139$) né alla 24 ($p=0,7459$). La differenza tra i due gruppi delle variazioni medie aggiustate delle MAGE rispetto al basale è stata a favore del gruppo insulina glargina alla settimana 12 ed è stata significativa alla settimana 24 ($p=0,0055$).

Le differenze tra i due gruppi nella riduzione della media aggiustata del valore M non sono state statisticamente significative; tuttavia, i pazienti trattati con insulina glargina hanno mostrato una significativa riduzione del valore M , rispetto al basale, alle settimane 12 ($p=0,0309$) e 24 ($p=0,0048$); il cambiamento nel gruppo insulina NPH/Lente rispetto al basale non è stato invece significativo né alla settimana 12 ($p=0,8440$) né alla settimana 24 ($p=0,7360$). Confrontata alla terapia con insulina NPH/lente, quella con insulina glargina ha ridotto, rispetto al basale, il tempo trascorso a livelli di glucosio <70 , <50 , ≤ 40 mg/dl ($<3,89$, $<2,78$, $\leq 2,22$ mmol/l). Le differenze dei cambiamenti medi aggiustati rispetto al basale sono risultate statisticamente significative per i livelli di glucosio <50 mg/dl ($<2,78$ mmol/l; $p=0,0198$) e ≤ 40 mg/dl ($\leq 2,22$ mmol/l; $p=0,0130$). Alla settimana 12, la terapia con insulina glargina ha ridotto significativamente il tempo trascorso a livelli di glucosio ≥ 250 e ≥ 350 mg/dl ($\geq 13,88$ e $\geq 19,45$ mmol/l; rispettivamente, $p=0,0220$ e $p=0,0126$); alla settimana 24 differenze significative sono state rilevate per livelli di glucosio ≥ 250 mg/dl ($\geq 13,88$ mmol/l ; $p=0,0347$) ma non per livelli ≥ 350 mg/dl ($\geq 19,45$ mmol/l; $p=0,0709$). Nel gruppo insulina NPH/Lente, il tempo trascorso a livelli di glucosio ≥ 350 mg/dl ($\geq 19,45$ mmol/l) o ≥ 250 mg/dl ($\geq 13,88$ mmol/l) non è stato ridotto né alla settimana 12 né a quella 24. Non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi ($p=0,1214-0,5523$ per tutti i punti).

I risultati di questo studio suggeriscono che l'uso di insulina glargina da parte di pazienti pediatriche con diabete di tipo 1 come componente di base di un regime ad IMG sembra essere associato ad una riduzione della variabilità glicemica. Questi dati indicano che l'uso di insulina glargina potrebbe contribuire a ridurre le complicanze associate al diabete.

(* *Il valore M è un parametro predefinito utilizzato per valutare il controllo glicemico (Service et al. Diabetes Care, 1987;10: 225-237).*

Conflitto di interesse: uno degli autori ha dichiarato di avere rapporti professionali con aziende farmaceutiche. Il supporto editoriale per questo studio è stato fornito da un'azienda farmaceutica.

Parole chiave: trial randomizzato, insulina glargina/insuline ad azione intermedia, adolescenti con diabete di tipo 1.

Riferimento bibliografico

White et al. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 387-93.

Uso a lungo termine di corticosteroidi per via inalatoria e rischio di polmonite in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva

A cura della Dott.ssa Simona Ruggero

I corticosteroidi per via inalatoria, come fluticasone, budesonide e beclometasone, sono ampiamente utilizzati per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) e sono raccomandati in associazione a broncodilatatori a lunga durata d'azione al fine di ridurre la frequenza delle esacerbazioni nei pazienti sintomatici con FEV₁ <50% (volume espiratorio forzato nel primo secondo).

Le informazioni disponibili sulla sicurezza a lungo termine dei corticosteroidi inalatori nei pazienti affetti da COPD sono, ad oggi, molto limitate.

Uno studio recente ha evidenziato che i pazienti in trattamento con fluticasone erano esposti ad un rischio maggiore di polmonite (Calverley PMA et al, TORCH Investigators. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89). Un altro studio osservazionale, ha evidenziato una possibile correlazione tra uso di corticosteroidi (CS) per via inalatoria ed aumento del rischio di ospedalizzazione per polmonite o di morte in pazienti anziani affetti da COPD (Ernst P et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162-66).

La revisione sistematica ha considerato gli studi pubblicati fino al 30 Giugno 2008 su Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, documenti regolatori e registri dei trial. Sono stati inclusi tutti i trial randomizzati e controllati relativi ad un qualsiasi corticosteroide inalatorio (fluticasone, budesonide e beclometasone) della durata di almeno 24 settimane. Tutti i pazienti erano affetti da COPD; i gruppi a confronto erano trattati o con corticosteroidi inalatori+beta-adrenergici a lunga durata d'azione (long acting, LA) vs beta-adrenergici LA o con corticosteroidi inalatori vs placebo; tutti i trial includevano la polmonite tra gli eventi avversi.

Sono stati esclusi dallo studio i trial i cui pazienti erano affetti da asma e gli studi osservazionali esposti a fattori di confondimento.

L'obiettivo primario dello studio era la valutazione di tutti i casi di polmonite e di polmonite grave correlati all'uso a lungo termine di CS inalatori nei pazienti affetti da COPD.

Obiettivo secondario era la valutazione della mortalità correlata alla polmonite e della mortalità per tutte le cause.

La revisione ha incluso 18 studi su un totale di 16.996 soggetti dei quali 8635 avevano ricevuto CS inalatori e 8361 una terapia di controllo. La durata dei trial variava da 24 settimane a 3 anni. Sei studi confrontavano CS inalatori vs placebo e sette CS inalatori + beta-adrenergici LA vs beta-adrenergici LA. Cinque trial comprendevano quattro bracci di trattamento composti da CS inalatori vs placebo e CS inalatori + beta-adrenergici LA vs beta-adrenergici LA.

I CS inalatori rispetto ai controlli sono stati associati ad un aumento significativo del rischio di polmonite (7.4% vs 4.4%; RR 1.60; 95% CI 1.33-1.92, p<0.001) e di polmonite grave (5.2% vs 3.1%; 1.71; 1.46-1.99, p<0.001) ma senza aumento significativo della mortalità correlata a polmonite (0.5% vs 0.4%; 1.27; 0.80-2.03; p=0.31) o mortalità per tutte le cause (6.1% vs 6.6%; 0.96; 0.86-1.08, p=0.51). I CS inalatori erano associati ad un aumento significativo del rischio di polmonite grave quando controllati vs placebo (5.5 % vs 3.1%; RR 1.81; 95% CI, 1.44-2.29, p<0.001) o quando il trattamento combinato con beta adrenergici LA veniva confrontato vs beta adrenergici LA (5.0% vs 3.0%; 1.68; 1.20-2.34, p=0.002).

Alla luce dai dati sopra riportati, l'uso dei CS inalatori per >24 settimane in pazienti affetti da COPD è stato associato ad un aumento significativo del rischio di polmonite (circa il 60%) e di polmonite grave (circa il 70%) ma non ad un aumento della mortalità.

Come riportato dagli stessi autori, il meccanismo con cui i CS inalatori possano aumentare il rischio di polmonite non è stato accertato, ma raggiungendo alte concentrazioni nel polmone, è plausibile pensare ad un loro effetto immunosoppressivo.

Tali risultati sono più consistenti rispetto a quelli forniti da precedenti metanalisi basate su un numero troppo limitato di trial. Tuttavia, questa metanalisi presenta diversi limiti: i trial esaminati non riportavano una chiara definizione di polmonite e non richiedevano una conferma radiografica; molti studi non distinguevano la mortalità per tutte le cause da quella correlata alla polmonite; nove trial erano esposti a fattori di confondimento. Non è stata determinata la data di insorgenza della malattia, il rapporto dose-effetto, l'influenza dell'età, della massa corporea, dell'uso concomitante di CS sistemici, di fattori influenzali e se era stata praticata la vaccinazione antipneumococcica. Non è stato, inoltre, possibile valutare differenze tra i vari componenti della stessa classe sul rischio di polmonite.

Nonostante i suddetti limiti, la metanalisi ha importanti implicazioni. I risultati riportati suggeriscono la possibilità di un rischio di polmonite associato all'uso a lungo termine di CS inalatori in pazienti con COPD. La patologia polmonare ostruttiva cronica rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di polmonite e conseguente ospedalizzazione. I pazienti affetti da COPD, inoltre, sono esposti ad un più alto rischio di mortalità. I medici dovrebbero, pertanto, monitorare i propri pazienti in trattamento con CS inalatori, perché i sintomi della polmonite sono molto simili a quelli di un'esacerbazione della COPD stessa.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: corticosteroidi, COPD, metanalisi.

Riferimento bibliografico

Singh S et al. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease *Arch Intern Med* 2009; 169: 219-29.

Tromboprofilassi con warfarin in pazienti affetti da tumore con cateteri venosi centrali (WARP): uno studio randomizzato in aperto

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La tromboembolia venosa è una complicanza ben nota del cancro ed è correlata alla produzione di una gamma di fattori procoagulanti da parte dei tumori, ad alcune chemioterapie e terapie ormonali, e all'uso di cateteri venosi centrali (CVC). Evidenze di tromboembolia venosa sono stati riscontrate, all'esame post-mortem, in circa il 50% dei pazienti con cancro, ma questa condizione rimane sotto-diagnosticata e sotto-trattata. L'uso dei CVC per la chemioterapia per infusione è aumentato enormemente negli ultimi dieci anni, come il riconoscimento delle trombosi catetere-correlate. Finora, i trial sulla tromboprofilassi eseguiti su pazienti adulti con tumore e sottoposti a chemioterapia somministrata con CVC non hanno prodotto un chiaro consenso sul ruolo degli anticoagulanti. Diverse definizioni di trombosi catetere-correlate e una non coerente valutazione della tromboembolia venosa hanno reso difficili i confronti.

In questo studio è stato valutato se il warfarin riduce la trombosi catetere-correlata rispetto al non uso del farmaco e se l'utilizzo di una dose di warfarin aggiustata fosse migliore di una dose fissa.

Hanno partecipato alla sperimentazione 68 centri clinici nel Regno Unito con team infermieristici dedicati alla cura dei cateteri. Tra ottobre 1999 e dicembre 2004 sono stati reclutati 1590 pazienti.

I criteri di inclusione comprendevano: pazienti con diagnosi di cancro istologicamente confermata, che necessitavano dell'inserimento di CVC per la somministrazione della chemioterapia, di almeno 16 anni di età, con buone funzioni epatica, renale ed ematologica. Sono stati esclusi i pazienti con una controindicazione al warfarin, che stavano già assumendolo o erano in gravidanza o allattamento.

Il disegno sperimentale, basato sul principio di incertezza, è stato strutturato in modo da comprendere il parere clinico rilevato prima della conduzione dello studio.

I medici incerti sui benefici del warfarin nella tromboprofilassi hanno randomizzato i pazienti al non trattamento con warfarin, al warfarin alla dose fissa di 1 mg/die o ad una dose di warfarin aggiustata in funzione del mantenimento dei valori di INR (International Normalised Ratio) tra 1,5 e 2,0. I medici certi dei benefici del warfarin hanno randomizzato i soggetti alla dose di warfarin fissa o aggiustata. Lo studio era in aperto.

La popolazione è stata stratificata sulla base di tre fattori di rischio di trombosi: potenziale sclerosante del regime di chemioterapia (basso o alto); sito di inserimento dei cateteri (periferico o centrale); durata dell'infusione del farmaco (<24 o > 24 h, per durata di un ciclo di chemioterapia per infusione endovenosa).

È stato consentito l'uso di tutti i tipi di CVC. È stata controllata la corretta posizione della punta del catetere (alla congiunzione tra vena cava superiore e atrio destro) tramite radiografia al torace dopo inserimento del CVC. È stata consentita la randomizzazione e l'inizio della terapia con warfarin, a partire da 3 giorni prima dell'inserimento del CVC (sufficiente per consentire l'esposizione al warfarin per l'immediato periodo post-inserimento).

I pazienti hanno assunto warfarin per os ogni giorno fino a quando si è verificata una trombosi o il catetere è stato rimosso e hanno sospeso temporaneamente il trattamento in caso di trombocitopenia (piastrine $\leq 50 \times 10^9/L$).

L'outcome primario era la misura del tasso di eventi trombotici sintomatici catetere-correlati confermati radiologicamente cioè quelli che si sono verificati nel sistema venoso portante il catetere o emboli polmonari in pazienti che presentavano complicanze da catetere. Gli outcome secondari misurati sono stati: eventi trombotici non correlati al catetere (nel sistema arterioso, nel sistema venoso non portante il catetere, emboli polmonari in pazienti con complicanze non dovute a catetere), pervietà del catetere, eventi avversi connessi al warfarin (sanguinamento e aumento dell'INR), sopravvivenza globale, infezioni correlate al catetere, costi dei servizi relativi alla salute (non riportati in questo contesto). Tutte le trombosi sono state confermate radiologicamente con venografia, ecografia, o ventilazione-perfusione o TAC spirale e classificate come catetere-correlate o non da due sperimentatori che hanno lavorato in cieco. Sono state registrate come complicanze da CVC le trombosi sospette, ma non confermate radiologicamente. I principali episodi di sanguinamento sono stati definiti come intracranico, retroperitoneale, che richiedevano la trasfusione o il ricovero ospedaliero o fatale. L'aumento dell'INR è stato classificato come lieve (>2 e <5), moderato (≥ 5 e <8) o grave (≥ 8).

Rispetto al braccio non trattato con warfarin (n=404), il gruppo trattato con warfarin (n=408; 324 a dose fissa e 84 con dose aggiustata) non ha presentato una riduzione del tasso di trombosi catetere-correlate (24 vs 24; RR 0,99; 0,57-1,72, p=0,98). Tuttavia, rispetto alla dose fissa di warfarin (n=471), la dose aggiustata (n=473) è risultata superiore per la prevenzione delle trombosi catetere-correlate (13 vs 34; RR=0,38; 0,20-0,71, p=0,002).

Si sono verificati rari episodi di sanguinamento grave ma con una frequenza maggiore con warfarin rispetto al non trattamento (7 vs 1 casi) e con la dose aggiustata rispetto alla dose fissa (16 vs 7). Un end point combinato di trombosi ed emorragia non ha mostrato grande differenza tra i confronti. Non sono, infine, stati riscontrati vantaggi nella sopravvivenza in nessuno dei due gruppi.

La profilassi con warfarin rispetto al non trattamento con il farmaco non è associata ad una riduzione sintomatica delle trombosi catetere-correlate o di altro tipo nei pazienti con cancro e quindi è necessario prendere in considerazione nuove terapie.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: profilassi, warfarin, catetere venoso centrale, studio randomizzato.

Riferimento bibliografico

Young AM et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet*, 2009, 373: 567-74.

Uso dell'antibiotico ed ecologia di popolazione: come si può ridurre la resistenza agli antibiotici. Uno studio osservazionale population-ecology

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Ogni prescrizione di antibiotico presenta un rapporto rischio/beneficio, sia a livello individuale che di popolazione. I rischi della terapia antibiotica per il paziente sono ben conosciuti e includono ipersensibilità, interazioni con altri farmaci e alterazioni della flora batterica normalmente presente. Per effettuare un'analisi sull'antibioticoresistenza dal punto di vista della popolazione è necessario considerare come l'insieme delle azioni di ogni individuo nell'ambito della popolazione stessa possa causare un effetto misurabile sulla resistenza all'antibiotico. La somma delle prescrizioni costituisce un problema ecologico che può ridurre il successo di una terapia futura.

In questo articolo gli autori forniscono una visione d'insieme su parte dell'abbondante letteratura che documenta questo effetto.

Negli ultimi anni, la capacità di valutare la relazione esistente tra l'uso di antibiotici, la resistenza agli stessi e gli outcome di malattia è notevolmente migliorata. Molti studi supportano l'esistenza di una correlazione diretta tra l'aumentato uso di farmaci e l'incremento di resistenza sviluppata dai patogeni. Questi lavori sono stati identificati tramite una MEDLINE effettuata con le seguenti parole chiave: “antibiotic”, “resistance” e “utilization”, scegliendo gli articoli che valutavano l'associazione tra uso e resistenza antibiotica in intere popolazioni piuttosto che in singole istituzioni. Questi studi ecologici, che valutano sia l'uso che la resistenza a questi farmaci a livello di popolazione, dimostrano che la distribuzione spazio-temporale della resistenza è strettamente associata alla frequenza d'uso di specifiche classi di antibiotici. Essi mostrano una chiara associazione tra l'impiego di penicilline, macrolidi, fluorochinoloni e lo sviluppo di resistenza ai farmaci da parte di patogeni comuni, come lo *Streptococcus pneumoniae*, e tra l'uso di fluorochinoloni e la resistenza all'*Escherichia coli*.

La relazione tra l'uso di antibiotici e la resistenza soddisfa una logica sequenza temporale, è supportata da numerosi dati provenienti da studi di coorte e RCT ed è stata dimostrata anche a livello individuale. Inoltre, evidenze ecologiche supportano che un uso corretto degli antibiotici si traduce in un effetto positivo sullo sviluppo della resistenza: popolazioni che usano questi farmaci con prudenza ne traggono maggiori benefici. Un dato interessante è che non tutti i farmaci di una specifica classe mostrano la stessa potenza nell'indurre resistenza. Per esempio, l'azitromicina, a causa della sua lunga emivita (vantaggio per quanto riguarda la somministrazione), al termine della terapia rimane per lungo tempo nell'organismo a concentrazioni subinibitorie e pertanto induce più facilmente resistenza rispetto ad altri macrolidi con un'emivita minore.

Non è semplice definire una relazione di causalità tra l'uso degli antibiotici e resistenza, tuttavia l'applicazione dei “Bradford Hill criteria” (criteri per la valutazione di fattori ambientali e relativi

alla malattia) supporta fortemente questa tesi. Esiste un'effettiva specificità d'effetto, una sequenza logico-temporale di esposizione seguita dall'effetto e l'evidenza di un gradiente biologico o di una relazione dose-risposta. Questa relazione è plausibile sulla base di noti meccanismi biologici ed è coerente con altri effetti coinvolti nell'evoluzione. Inoltre, esistono evidenze sperimentali sia di laboratorio che cliniche che assicurano che questa ipotesi non sia interamente influenzata da fattori confondenti.

I geni alla base dei meccanismi di resistenza agli antibiotici sono molto diffusi in natura ed erano posseduti dai batteri ancor prima che l'uomo scoprisse l'uso di questi farmaci.

Essi possono essere trasferiti orizzontalmente tra le varie specie sotto forma di frammenti mobili di DNA e possono indurre resistenza a più di una classe di antibiotici. Di conseguenza, l'uso di alcuni antibiotici può indurre resistenza anche nei confronti di farmaci appartenenti ad un'altra classe. Molti altri fattori possono essere importanti per l'insorgenza di resistenza, come la densità della popolazione, che è un fattore predittivo indipendente sulla diffusione dell'antibioticoresistenza e la presenza di cloni microbici che si diffondono molto facilmente nella popolazione umana.

L'antibiotico-terapia non è la sola fonte di pressione selettiva. Anche l'uso massivo di antibiotici in agricoltura, nelle industrie alimentari ed in medicina veterinaria sono motivi di preoccupazione, poiché potrebbe comportare la colonizzazione degli uomini da parte di organismi resistenti attraverso diverse vie. Ad esempio, residui di antibiotici presenti nella carne destinata all'alimentazione possono indurre la selezione di ceppi resistenti e l'eccesso di antibiotici provenienti dall'agricoltura e dalle industrie può indurre la selezione di organismi resistenti nell'ambiente, i quali possono successivamente diffondere la patologia o la resistenza agli uomini.

Le prescrizioni di antibiotici per infezioni gravi rappresentano una piccola frazione del totale, la maggioranza riguarda infatti le otiti medie e le condizioni respiratorie acute come faringiti, sinusiti, bronchiti, sindromi che tuttavia sono quasi interamente causate da virus. Alcune revisioni e metanalisi hanno concluso che il beneficio dell'uso di antibiotici in queste condizioni è minimo o nullo. I pediatri ed i medici di medicina generale hanno mostrato che curando queste affezioni a livello sintomatico, considerando la prescrizione antibiotica solo nel caso di persistenza dei sintomi oltre le 48 ore, la prescrizione di farmaci antimicrobici può essere ridotta in sicurezza.

Nonostante la disponibilità di linee guida molto dettagliate per il trattamento di specifiche infezioni, talvolta risulta difficile identificare le azioni da intraprendere a livello pratico.

Gli autori suggeriscono alcuni accorgimenti per diminuire l'uso degli antibiotici dove non necessario:

- ridurre la prescrizione antibiotica in caso di bronchiti acute se la patologia non è preoccupante;
- usare una strategia che preveda una prescrizione ritardata (solo se i sintomi non migliorano dopo 48 ore);
- evitare l'uso di farmaci con maggior propensione a determinare resistenza batterica (come l'azitromicina);
- considerare delle alternative ai fluorochinoloni nel trattamento delle cistiti;
- riservare l'uso dei fluorochinoloni per patologie delle vie respiratorie alla polmonite non responsiva acquisita in comunità o alla polmonite in pazienti ad alto rischio (asma, cancro del polmone, BPCO, diabete, insufficienza cardiaca, renale, epatica);
- effettuare la vaccinazione contro l'influenza e lo pneumococco se può servire a ridurre le infezioni respiratorie.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: antibioticoresistenza, studio osservazionale ecologico, uso degli antibiotici

Riferimento bibliografico

Patrick DM, Hutchinson J. Antibiotic use and population ecology: How you can reduce your "resistance footprint". CMAJ 2009; 180: 416-21.

Peso della sindrome depressiva nella politerapia complessa in pazienti con disturbo bipolare: risultati dallo STEP-BD

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Molti pazienti con disturbo bipolare assumono un regime terapeutico costituito da più farmaci, ma ancora poco si sa sui fattori che inducono i medici a prescrivere politerapie complesse.

Questo studio naturalistico si colloca in quest'ambito e valuta la prevalenza di politerapie complesse (definite come la somministrazione di ≥ 4 farmaci psicotropi) fra i partecipanti del Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), studio organizzato dal National Institute of Mental Health (NIMH), con l'obiettivo di delineare il profilo identificativo dei pazienti che assumono tali regimi terapeutici.

Nello STEP-BD sono stati inclusi soggetti di almeno 15 anni di età, con qualsiasi tipo di disordine bipolare (tipo I, tipo II, non altrimenti specificato [NOS], disturbo ciclotimico o disturbo bipolare schizoaffettivo), definito in base ai criteri del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-quarta versione), il cui reclutamento è stato effettuato in 22 centri degli Stati Uniti fra novembre 1999 e luglio 2005.

Lo studio si focalizza sui partecipanti dello STEP-BD che presentavano i criteri DSM-IV per il disturbo bipolare tipo I (n=2666), tipo II (n=1084) o NOS (n=285) al momento della valutazione basale, per i quali sono state raccolte informazioni sulle patologie psichiatriche presenti e passate, la storia familiare di patologie psichiatriche, le patologie mediche e l'attuale stato mentale. I sintomi affettivi o psicotici e le terapie in corso sono state valutate utilizzando il Clinical Monitoring Form (CMF). Tali informazioni hanno permesso di creare 7 gruppi terapeutici così definiti: sali di litio, divalproato, carbamazepina, lamotrigina, altri anticonvulsivanti senza proprietà timolettiche stabilite (come per esempio il topiramato, la gabapentina e l'oxcarbazepina), qualsiasi antipsicotico atipico o qualsiasi antidepressivo.

I dati raccolti sono stati elaborati in un'analisi statistica ROC (Receiver Operating Characteristic) al fine di ricercare le variabili predittive di politerapie nei pazienti presi in esame.

I risultati hanno evidenziato che, fra le 7 categorie terapeutiche considerate, il numero medio \pm DS dei farmaci assunti all'inizio dello STEP-BD era 2.21 ± 1.41 (range 0-7). Dei 4035 partecipanti dello studio, 472 (12%) non assumevano alcun farmaco fra quelli presi in esame, mentre 839 (21%) ne assumevano uno, 1130 (28%) due, 883 (22%) tre e 711 (18%) ne utilizzavano ≥ 4 ; questi ultimi sono stati classificati come pazienti in politerapia complessa.

Analizzando le caratteristiche dei soggetti in terapia con < 4 farmaci versus soggetti in terapia con ≥ 4 farmaci è emerso che la severità della patologia psichiatrica al basale, stimata mediante il punteggio sulla scala Clinical Global Impressions (CGI) era modestamente, ma significativamente più alta, tra i soggetti in trattamento con ≥ 4 farmaci psicotropi ($p < 0.001$), non riscontrando però alcuna associazione significativa ($r < 0.18$) fra i punteggi CGI e parametri clinici quali età, sesso, età di esordio della patologia, storia di tentati suicidi, reddito e utilizzo di antipsicotici atipici, litio o carbamazepina.

Inoltre, analizzando la proporzione dei soggetti in terapia con < 4 farmaci versus soggetti in terapia con ≥ 4 farmaci rapportata al tipo di farmaco impiegato, tra le 7 categorie terapeutiche considerate, è emerso che i soggetti in terapia con sali di litio, divalproato o carbamazepina, erano sottoposti meno

frequentemente a complesse politerapie farmacologiche; al contrario soggetti in terapia con antidepressivi incorrevano più frequentemente in tali regimi terapeutici.

I risultati ottenuti hanno permesso di delineare il profilo di quei pazienti esposti ad un maggior rischio di incorrere in complesse politerapie farmacologiche. Si trattava di pazienti che: 1) avevano utilizzato un antipsicotico atipico, 2) avevano avuto ≥ 6 episodi depressivi nell'arco della vita, 3) avevano tentato il suicidio; 4) avevano un reddito annuale di almeno \$ 75.000. Questo profilo corrispondeva ad un rischio di politerapie complesse pari al 64%.

Al contrario, il profilo di soggetti con minor rischio di utilizzare complesse politerapie corrispondeva a pazienti che: 1) non avevano mai usato un antipsicotico atipico; 2) avevano usato carbamazepina. Questo profilo corrispondeva ad un rischio di politerapie complesse pari all'8%.

Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori concludono che le politerapie complesse nel disturbo bipolare sono più comuni in soggetti in trattamento con un antipsicotico atipico e con pregressi episodi depressivi multipli ed almeno un episodio di tentato suicidio. Al contrario, pazienti in trattamento con i tradizionali farmaci stabilizzatori di membrana dell'umore (sali di litio, divalproato o carbamazepina) incorrevano meno frequentemente in politerapie.

Questo studio naturalistico, quindi, sottolinea sia i limiti degli attuali trattamenti farmacologici per il disturbo bipolare sia la necessità di trial controllati per delineare quali politerapie possano essere maggiormente utili in pazienti bipolari e depressi con caratteristiche suicidarie.

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

Parole chiave: politerapia, disturbo bipolare, STEP-BD.

Riferimento bibliografico

Goldberg JF et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. J Clin Psychiatry 2009; 70:155-62.

Epatotossicità da tè verde: una revisione della letteratura e due casi non pubblicati

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

Il tè è ottenuto dalle foglie di *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Fam. Theaceae). I principali componenti chimici non fermentati contenuti nel tè sono i polifenoli (che costituiscono il 20% o più del peso secco), tra i quali i più comuni sono le catechine, principalmente epigallocatechina gallato (EGCG 5-12%) e epicatechina gallato (ECG 1- 5%). Il tè rappresenta anche una buona fonte di metilxantine, in forma di caffeina (2 – 5%) con quantità minori di teobromina e teofillina.

Sulla base di potenziali effetti anti-obesità, il tè verde è stato commercializzato recentemente come integratore per il controllo del peso corporeo. Nell'Aprile 2003, l'azienda produttrice di Exolise (un estratto di tè verde contenente livelli elevati di EGCG) ha ritirato questo prodotto dal mercato poiché sospettato di aver causato danno epatico in 13 individui. Lo stesso prodotto è stato ritirato anche in Spagna per altri casi di epatotossicità. Nonostante la sospensione di Exolise dal mercato, sono stati immessi in commercio altri integratori a base di tè verde, e i casi di epatotossicità ad essi associati sono in aumento.

Gli autori del lavoro, italiani tra cui anche ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità e funzionari dell'AIFA, hanno effettuato una revisione della letteratura relativa ai casi di sospetta epatotossicità associati al consumo di tè verde insieme con due nuovi casi segnalati al sistema di farmacovigilanza

italiano sui prodotti naturali. La ricerca dei casi è stata condotta utilizzando la banca dati Medline, senza limiti temporali né di lingua (Inglese, Italiana, Francese, Spagnola e Tedesca).

Due nuovi casi di epatite sono stati inseriti nel sistema di sorveglianza italiano delle reazioni avverse ai prodotti naturali impiegati per scopi terapeutici. Il sistema è stato creato dall'Istituto Superiore di Sanità nell'Aprile 2002 con lo scopo di identificare sospette reazioni avverse da qualsiasi prodotto fitoterapico non compreso nel Sistema Nazionale di Farmacovigilanza. La valutazione del rapporto causale dei due nuovi casi è stata attribuita secondo il metodo RUCAM (Danan G, Benichou C. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1323–330). Questo metodo è considerato il più appropriato per la valutazione del ruolo di una sostanza nello sviluppo delle reazioni avverse ai farmaci ed è stato standardizzato specificamente per valutare il danno epatico da farmaco.

La ricerca bibliografica ha permesso di individuare 34 casi di epatite associata al consumo di preparazioni contenenti tè verde, tra il 1999 e l'ottobre 2008. Sei casi riguardavano individui di sesso maschile di età compresa tra 27 e 45 anni mentre 28 eventi erano riferiti a soggetti di sesso femminile tra i 19 e i 69 anni. Quindici pazienti avevano assunto prodotti contenenti solo tè verde (nove di questi assumevano Exolise) mentre gli altri avevano ingerito preparati contenenti anche altri prodotti di origine vegetale. Tutti gli integratori sono stati assunti per ridurre il peso corporeo.

I test di laboratorio mostravano valori elevati di transaminasi (fino a 140 volte più alti del normale), livelli di fosfatasi alcalina che variavano fino a 8,3 volte più alti del normale, γ -GT fino a 394 U/L e livelli di bilirubina fino a 25 volte superiori ai valori normali. In accordo con la scala RUCAM, il danno epatico in 32 casi è stato classificato come epatocellulare (62,50%), colestatico (18,75%) o misto (18,75%). Il tempo di insorgenza della reazione variava tra 4 giorni e 4 anni; comunque l'insorgenza era ≤ 4 settimane nel 25% dei casi e ≤ 3 mesi nel 70% dei casi. L'esame istologico, quando eseguito, mostrava reazioni infiammatorie, colestasi, a volte steatosi e necrosi. Le analisi sieriche mostravano risultati negativi per marker virologici quali epatite A, B o C in tutti i pazienti. Reazioni autoimmuni sono state generalmente escluse tramite gli esami negativi degli autoanticorpi. I fattori di rischio associati all'età erano presenti solo in 5 dei 34 soggetti. L'alcolismo è stato escluso in tutti i casi.

In 15 casi, era riportato il consumo di altri farmaci (sia di origine sintetica che naturale) mentre in 7 l'assunzione di prodotti medicinali non era dichiarata. In 29 casi, la reazione è migliorata quando il consumo di preparati a base di prodotti naturali è stato sospeso (dechallenge positivo); in 4 casi il dechallenge non era riportato. La risoluzione dell'evento ha richiesto da 4 a 13 settimane; è stato registrato un decesso. Il rechallenge positivo è stato verificato in 7 casi.

Gli autori dello studio hanno riportato i due nuovi casi segnalati al sistema di sorveglianza italiano dei prodotti naturali:

Caso 1. Una donna di 81 anni è stata ricoverata in ospedale a causa di astenia grave, ittero, volto pallido, urine scure, nausea e vomito. Le è stata diagnosticata un'epatite tossica. I risultati dell'ecografia addominale hanno escluso alterazioni del parenchima epatico, dilatazione dei dotti biliari intra e extra epatici e alterazioni pancreatiche. Le analisi di laboratorio riportavano ALT 2368 U/L, AST 1996 U/L, PT/INR 47%/1.51, bilirubina totale 21.80 mg/dL, bilirubina diretta 12.10 mg/dL. La paziente ha dichiarato di aver assunto 1 compressa/die di un prodotto naturale (Epinerve) a base di estratto secco di tè verde con il 90% di EGCG, per un mese. Il prodotto era stato prescritto per il trattamento del glaucoma. La paziente assumeva da alcuni anni anche simvastatina 20 mg/die, butizide + potassio canreonato (1 compressa a giorni alterni). L'integratore dietetico è stato sospeso e il quadro clinico della paziente è migliorato. Dopo 3 mesi di follow-up il quadro clinico è risultato normale. In accordo con la scala RUCAM, il danno epatico è stato classificato come epatocellulare (punteggio 4 e causalità possibile).

Caso 2. Una donna di 72 anni è stata ricoverata per ittero acuto. Le analisi di laboratorio mostravano valori elevati di bilirubina (bilirubina totale 18 mg/dL), degli indici di colestasi e delle transaminasi (AST e ALT >700 U/L). I marker serologici e virologici per i virus dell'epatite erano tutti negativi e anche gli anticorpi contro il cytomegalovirus e il virus Epstein-Barr. Gli autoanticorpi anti-nucleo, anti-mitocondrio e anti-muscolo liscio risultavano negativi. I valori di α 1-antitripsina e ceruloplasmina rientravano nei valori normali. I risultati dell'ecografia addominale e della risonanza magnetica delle vie biliari escludevano un'ostruzione delle vie biliari. La biopsia epatica identificava un'epatite colestatica e una colangite granulomatosa. La storia medica della paziente al momento del ricovero non rilevava fattori di rischio per l'epatite. La paziente era affetta solo da ipertensione senza necessità di trattamento farmacologico. La paziente ha dichiarato di aver assunto due integratori dietetici: Epinerve (2 compresse/die) e Luteinofit (luteina 10 mg e vitamina E 12 mg, 1 compressa/die) per 3 mesi. I prodotti erano stati prescritti per il trattamento del glaucoma. Durante l'ospedalizzazione la paziente è stata trattata con acido ursodesossicolico 10 mg/kg e glutazione (GSH) per via endovenosa. I valori degli enzimi epatici si sono ridotti progressivamente fino alla norma al momento della dimissione. In accordo con la scala RUCAM, il danno epatico è stato classificato come epatocellulare (punteggio 5 e causalità possibile).

Gli autori attribuiscono le reazioni epatiche sospette da tè verde alle catechine in esso contenute, in particolare alle EGCG. La biodisponibilità delle catechine è ridotta in seguito a somministrazione orale ma può aumentare fino a determinare livelli plasmatici tossici in condizioni particolari quali digiuno e somministrazioni ripetute. L'epatotossicità può essere attribuita alla capacità di EGCG o dei suoi metaboliti di indurre stress ossidativo nel fegato.

Dato che la maggior parte dei casi di danno epatico da tè verde è insorta in soggetti di sesso femminile, può essere ipotizzata una suscettibilità del genere femminile allo sviluppo di epatite da tè verde. In alcuni casi può non essere escluso un meccanismo idiosincrasico o un meccanismo immuno-allergico.

Le preparazioni contenenti tè verde vengono ampiamente utilizzate per presunti benefici terapeutici. La loro efficacia non è stata dimostrata; al contrario il loro uso è stato associato all'insorgenza di eventi avversi, in particolare reazioni epatotossiche.

Un prodotto a base di tè verde è stato ritirato dal commercio in seguito alla segnalazione di reazioni epatiche, ma altri sono continuamente introdotti sul mercato. Poiché queste preparazioni sono vendute come integratori dietetici, generalmente vengono dispensate in regime di automedicazione e questo può aumentare il rischio di insorgenza di eventi avversi.

Per tutte queste ragioni è necessario fornire informazioni dettagliate ai consumatori e potenziare la sorveglianza attiva di questi prodotti.

Parole chiave: epatotossicità, tè verde, catechine, fitovigilanza.

Riferimenti bibliografici

Mazzanti G et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. Eur J Clin Pharmacol 2009; DOI 10.1007/s00228-008-0610-7.

Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-30

SIF – FARMACI IN EVIDENZA n°32 del 15-03-2009
Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco
della Società Italiana di Farmacologia

Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008

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

Direttore 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 Ilenia Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggero (Università di Napoli) 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)

Informazioni e contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – 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.

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

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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