

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Uso di aspirina e sopravvivenza dopo la diagnosi di cancro colon-rettale

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/130624> 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 43 del 15.09.2009

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

- **Eventi avversi cardiovascolari durante il trattamento con pioglitazone e rosiglitazone: uno studio di coorte basato sulla popolazione**
- **Tiazolidinedioni e fratture in uomini e donne**
- **Dabigatran verso warfarin in pazienti con fibrillazione atriale. Lo studio Re-Ly (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)**
- **I nuovi utilizzatori di metformina sono a basso rischio di cancro incidente: uno studio di coorte condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2**
- **Ormone della crescita e atleta adolescente: Quali sono le evidenze sulla sua sicurezza ed efficacia come agente ergogenico?**
- **Sicurezza post-registrativa del vaccino ricombinante quadrivalente contro il papillomavirus umano**
- **Inibitori della neuraminidasi nel trattamento e nella profilassi dell'influenza nei bambini: revisione sistematica e metanalisi di RCT**
- **Rischio di comportamenti/pensieri suicidari in trial clinici sull'impiego di antidepressivi negli adulti: analisi dei dati delle ditte produttrici presentati alla FDA**
- **Uso di aspirina e sopravvivenza dopo la diagnosi di cancro colon-rettale**

Eventi avversi cardiovascolari durante il trattamento con pioglitazone e rosiglitazone: uno studio di coorte basato sulla popolazione

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

I tiazolidinedioni, rosiglitazone e pioglitazone, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorano il controllo glicemico e un'ampia gamma di esiti surrogati nei pazienti con diabete di tipo 2. Il loro impiego, tuttavia, è stato associato ad aumento ponderale, ritenzione idrica e insufficienza cardiaca. Una metanalisi (*Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007;356:2457-71*), su 42 trial clinici che confrontavano il rosiglitazone a placebo o ad altro trattamento attivo ha, inoltre, messo in evidenza un aumento del rischio di infarto del miocardio e della mortalità nei pazienti diabetici trattati con il farmaco. Altri studi pubblicati hanno mostrato risultati contraddittori. Ad oggi, il profilo di rischio cardiovascolare dei glitazoni non è stato del tutto chiarito.

In considerazione dell'alta prevalenza delle patologie cardiovascolari nei pazienti diabetici, come anche della difficoltà di definire le eventuali differenze di rischio cardiovascolare tra rosiglitazone e pioglitazone, questo studio di coorte retrospettivo ha valutato il rischio di infarto miocardico acuto e di insufficienza cardiaca e la mortalità correlati all'impiego dei due glitazoni su una popolazione di circa 1.6 milioni di soggetti anziani residenti in Ontario (Canada).

La coorte ha incluso 39.736 pazienti diabetici di età ≥ 66 anni trattati con rosiglitazone o pioglitazone nel periodo compreso tra il 1 aprile 2002 ed il 31 marzo 2008.

L'outcome primario composito comprendeva la mortalità da tutte le cause, l'ospedalizzazione e gli accessi al pronto soccorso per infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca. In un'analisi secondaria, sono state valutate singolarmente tutte le misure di esito dell'end point composito.

Lo studio è stato effettuato sui dati di prescrizione dei farmaci provenienti dall'*Ontario Public Drug Benefit Program*, e sui dati nazionali di accesso ai pronto soccorsi e di ospedalizzazione.

Nell'analisi sono stati inclusi tutti i pazienti che avevano ricevuto per la prima volta una prescrizione di glitazoni, con l'eccezione di coloro che utilizzavano anche insulina. Sono stati esclusi i dati relativi a soggetti che, durante lo studio, hanno effettuato uno switch ad altro glitazone o che hanno interrotto la terapia. Sono stati considerati, invece, i dati relativi a pazienti che hanno effettuato esclusivamente variazioni di dosaggio dello stesso farmaco.

La valutazione della relazione dose-risposta ha considerato: pioglitazone a basso dosaggio (15 mg), pioglitazone ad alto dosaggio (30 mg e 45 mg), rosiglitazone a basso dosaggio (2 mg, 4 mg), rosiglitazone ad alto dosaggio (8 mg).

Durante i 6 anni dello studio, su 39.736 pazienti inclusi nella coorte, 22.785 (57,3%) hanno iniziato un nuovo trattamento con rosiglitazone e 16.951 (42,7%) con pioglitazone. Il follow-up medio è stato di 292 giorni per i pazienti in terapia con rosiglitazone e di 294 giorni per i trattati con pioglitazone. Le caratteristiche basali dei pazienti inclusi nei due gruppi sono risultate sovrapponibili in termini di fattori demografici, comorbidità, uso di farmaci concomitanti.

In totale, l'outcome primario si è verificato nel 6,9% dei soggetti che assumevano rosiglitazone versus il 5,3% in trattamento con pioglitazone. Dopo aggiustamento in funzione dei potenziali fattori di confondimento, il rischio di sviluppare l'outcome primario è risultato inferiore nei trattati con pioglitazone rispetto ai pazienti che assumevano rosiglitazone (HR aggiustato 0,83; IC 95% 0,76-0,90). In termini di rischio assoluto, è stato stimato che la probabilità di insorgenza di un nuovo evento dell'outcome composito era pari ad 1 caso ogni 93 pazienti trattati in un anno con rosiglitazone piuttosto che con pioglitazone.

Nell'analisi secondaria delle misure di esito, sono stati esaminati 1330 casi di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca, 698 per infarto miocardico acuto e 1022 decessi. Rispetto al rosiglitazone, il pioglitazone è stato correlato ad una mortalità (HR 0,86; 0,75-0,98) e ad un rischio di insufficienza

cardiaca inferiori (HR 0,77; 0,69-0,87). Per ciò che riguarda il rischio di infarto miocardico acuto, non sono state, invece, rilevate differenze significative tra i due farmaci (HR 0,95; 0,81-1,11).

Al fine di verificare la robustezza dei risultati, sono state effettuate analisi aggiuntive. Nella valutazione della relazione dose-risposta, non sono state osservate differenze nel rischio di sviluppare l'outcome primario in relazione alla dose di rosigitazione, contrariamente a quanto osservato con il pioglitazone. I risultati sono stati rielaborati dopo aver escluso i pazienti che sono stati ammessi al pronto soccorso a causa di insufficienza cardiaca o infarto miocardico acuto, ma senza un successivo ricovero. Le conclusioni dell'analisi erano sovrapponibili a quelle ottenute sull'intera coorte.

Il principale limite dello studio consiste in un possibile bias di selezione dovuto al fatto che gli utilizzatori di rosigitazione potrebbero avere un rischio basale di insufficienza cardiaca e mortalità più elevato di coloro che iniziano un nuovo trattamento con pioglitazone. Gli autori sottolineano che è molto improbabile che ciò possa spiegare i risultati ottenuti. L'analisi delle caratteristiche basali dei pazienti non ha infatti evidenziato differenze significative tra i due gruppi di trattamento. Al fine di interpretare correttamente i dati, dovrebbero essere presi in considerazione altri limiti dello studio. Considerando che la coorte era costituita esclusivamente da pazienti anziani, i risultati potrebbero non essere ascrivibili all'intera popolazione. Infine, il disegno dello studio è stato costruito per effettuare una valutazione comparativa dei dati di sicurezza di pioglitazone e rosigitazione. Di conseguenza, i risultati non forniscono informazioni di confronto tra glitazoni ed altri ipoglicemizzanti.

In conclusione, i dati di questo studio mettono in evidenza che:

- la terapia con rosigitazione, rispetto a quella con pioglitazone, è stata associata ad aumento della mortalità e ad un maggiore rischio di insufficienza cardiaca in una popolazione costituita da pazienti diabetici anziani.
- Non sono state rilevate differenze significative tra i due farmaci relativamente al rischio di infarto miocardico acuto.
- Considerata l'assenza di vantaggi clinici evidenti rispetto al pioglitazone, l'uso continuativo del rosigitazione non è consigliabile.
- La sicurezza a lungo termine di pioglitazone rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali non è nota.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Parole chiave: glitazoni, eventi cardiovascolari, studio di coorte retrospettivo.

Lo studio, come sottolineato dall'editoriale di accompagnamento, solleva principalmente due quesiti: 1) esiste una reale differenza di rischio cardiovascolare tra rosigitazione e pioglitazone? 2) Se esiste questa differenza, ciò potrebbe condurre a dei cambiamenti nella pratica clinica?

Gli editorialisti affermano che, per rispondere a queste domande, bisognerebbe escludere possibili errori sistematici nel disegno dello studio o fattori di confondimento, quali la severità della patologia al basale. Data la precisione dei risultati ed il rigoroso disegno dell'analisi, la maggior parte di questi bias potrebbe essere esclusa, sebbene gli autori non abbiano considerato alcuni fattori di rischio quali fumo, consumo di alcool ed indice di massa corporea.

Le evidenze attuali indicano, comunque, che il rischio di edema non differisce tra rosigitazione e pioglitazone e la questione relativa ad un potenziale fattore residuo di confondimento riguardante la severità della patologia al basale resta aperta. Gli utilizzatori di rosigitazione, infatti, potrebbero essere affetti dal diabete da un periodo più lungo al momento dell'entrata nello studio e gli autori non hanno avuto la possibilità di effettuare un aggiustamento in funzione della durata della malattia

oltre i 5 anni. Se la differenza nella mortalità da tutte le cause non è interamente attribuibile alla differenza esistente nel rischio di insufficienza cardiaca, elemento che non è stato esaminato dagli autori, gli utilizzatori di pioglitazone potrebbero avere condizioni basali migliori; ciò non è però verificabile a partire dai dati raccolti.

Lo studio consolida il concetto che i glitazoni dovrebbero essere evitati negli individui affetti da insufficienza cardiaca. Nei pazienti diabetici si sta tentando di spostare la prescrizione dai glitazoni alle incretine, antidiabetici di recente introduzione in commercio. Il follow-up a lungo termine per questi prodotti non è, però, ancora disponibile ed è noto che gli studi di efficacia e sicurezza a lungo termine nella pratica clinica sono essenziali per integrare le conoscenze provenienti dai trial clinici randomizzati.

Infine, i database sanitari utilizzati negli studi osservazionali possono essere limitati nel fornire alcune informazioni, quali le cause dei decessi e la durata del diabete. Il perfezionamento di queste banche dati che dovrebbero essere accompagnate da studi ben disegnati rappresenta un elemento indispensabile per determinare in maniera esauriente il profilo rischio-beneficio dei farmaci.

Riferimenti bibliografici

Juurlink DN et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339:b2942 doi:10.1136/bmj.b2942.

de Vries CS, Russell-Jones DL. Rosiglitazone or pioglitazone in type 2 diabetes? *BMJ*. 2009;339:b3076. doi: 10.1136/bmj.b3076.

Tiazolidinedioni e fratture in uomini e donne

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

I pazienti con diabete di tipo 2, pur avendo una densità ossea maggiore, sembrano essere a maggior rischio di fratture. Sebbene sia stato ipotizzato che l'uso di farmaci antidiabetici possa ridurre tale rischio, una recente metanalisi ha evidenziato che i glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone) possono più che raddoppiarlo nelle donne, ma non negli uomini (*Loke YK et al. CMAJ* 2009; 180: 32-9; [SIF-Farmaci in evidenza n. 28 del 15-01-2009](#)).

Anche studi osservazionali hanno dimostrato un'associazione tra glitazoni e fratture. Uno studio sul General Practice Research Database inglese ha riscontrato un aumento del rischio relativo di fratture associate ad esposizione a rosiglitazone e pioglitazone (*Meier C et al. Arch Intern Med* 2008; 168: 820-5; [SIF-Farmaci in evidenza n. 14 del 15-05-2009](#)).

In questo ampio studio basato sulla popolazione, condotto nella provincia del British Columbia (BC), in Canada, è stata valutata l'associazione tra esposizione a glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone) vs sulfoniluree (acetoesamide, clorpropamide, gliclazide, glimepiride, gliburide e tolbutamide) e rischio di fratture, utilizzando PharmaNet, un database delle prescrizioni dispensate in tutte le farmacie ad una popolazione di 4,3 milioni di persone dal gennaio 1996.

I dati di prescrizione sono stati collegati a quelli delle ospedalizzazioni del Canadian Institute for Health Information, che raccoglie i dati ospedalieri di tutte le province canadesi.

La coorte era costituita dai nuovi utilizzatori di una sulfonilurea o di un glitazone nel periodo 1 gennaio 1998-31 dicembre 2007. L'inizio dello studio veniva definito come la dispensazione in farmacia di una sulfonilurea o di un glitazone senza altra dispensazione di quei farmaci o di insulina nei precedenti 730 giorni.

Circa l'80% dei pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali ha ricevuto metformina come prima linea. Sono state scelte le sulfoniluree come comparator al posto della metformina in quanto le sulfoniluree, come i glitazoni, di solito vengono prescritte come terapia di seconda linea. Sono stati esclusi i pazienti che nei 730 giorni precedenti avevano avuto una frattura o diabete gestazionale oppure erano stati ricoverati in una struttura di lungodegenza.

È stata valutata l'incidenza di fratture periferiche o di qualsiasi altro tipo in donne e uomini esposti a glitazoni rispetto alle sulfoniluree.

I pazienti sono stati seguiti fino al decesso oppure fino ad un eventuale cambio di residenza, fino a che non hanno più aderito al trattamento (nessuna ulteriore prescrizione a 60 giorni dalla dispensazione) o fino a quando passavano all'altro gruppo di trattamento.

L'hazard ratio (HR) è stato aggiustato per i potenziali fattori di confondimento: età (in categorie di 10 anni), sesso, reddito familiare e anno di inizio del trattamento.

Nel periodo in studio, un totale di 127.581 pazienti ha iniziato un trattamento con una sulfonilurea o un glitazone dei quali 84.339 sono stati ritenuti eleggibili.

L'età media dei pazienti era di 59 anni e, rispetto al gruppo esposto a sulfoniluree, i pazienti trattati con glitazoni erano in media più giovani di 3,8 anni ($p < 0,001$); il 43% era di sesso femminile. La durata media del trattamento era di 460 giorni nel gruppo esposto a glitazoni vs 534 nei pazienti trattati con sulfoniluree. Nel gruppo esposto a sulfoniluree, i soggetti presentavano in misura maggiore nefropatia, coronaropatia (infarto miocardico, angina, insufficienza cardiaca congestizia) ed interventi coronarici. Nei pazienti trattati con glitazoni, è stata riscontrata una percentuale maggiore di esposizione pregressa a metformina, antipertensivi (eccetto calcio-antagonisti e spironolattone) e statine, mentre era minore l'esposizione pregressa a FANS, digossina, benzodiazepine, bifosfonati e steroidi.

Durante il follow-up, sono state identificate 2214 fratture. Il tempo medio di insorgenza era pari a 1,71, 1,66 e 1,44 anni-paziente, rispettivamente, nel gruppo esposto a sulfoniluree, rosiglitazone e pioglitazone.

Nel 76% dei casi si trattava di fratture periferiche, mentre la maggior parte del rimanente 24% si è verificata a livello della colonna vertebrale (8%).

Con pioglitazone, l'incidenza di fratture a livello periferico è stata l'85% rispetto al 75% con le sulfoniluree ($p = 0,03$). Il tasso di fratture vertebrali era simile tra i due gruppi tuttavia, rispetto ai pazienti trattati con sulfoniluree, nel braccio esposto a glitazoni le fratture dell'anca erano 1/3 di quelle osservate nel gruppo sulfoniluree (0,1 vs 0,3 per 100 anni-paziente).

Negli uomini e nelle donne, rispetto alle sulfoniluree, il trattamento con glitazoni è stato associato a un'incidenza statisticamente superiore (28%) di fratture periferiche (HR aggiustato 1,28; CI 95% 1,10-1,48).

Quando i due glitazoni sono stati valutati separatamente, nelle donne l'uso di pioglitazone è stato associato ad un aumento statisticamente significativo delle fratture periferiche (HR aggiustato 1,77; CI 95% 1,32-2,38), mentre tale associazione non è stata osservata con il rosiglitazone (HR aggiustato 1,17; CI 95% 0,91-1,50).

Negli uomini, l'associazione tra esposizione a glitazoni e fratture periferiche non risultava statisticamente differente dalle sulfoniluree (HR aggiustato 1,20; CI 95% 0,96-1,50). Tuttavia, nell'analisi per sottogruppi, è stato osservato un aumento statisticamente significativo negli uomini trattati con pioglitazone rispetto alle sulfoniluree (HR aggiustato 1,61; CI 95% 1,18-2,20), mentre tale associazione non è stata osservata con il rosiglitazone.

Da questo studio da un lato emergono ulteriori informazioni che confermano che, nelle donne, il trattamento con glitazoni è associato ad un aumento del rischio di fratture rispetto all'esposizione a sulfoniluree. Vengono forniti, poi, nuovi dati che suggeriscono che, negli uomini, il pioglitazone può aumentare il rischio di fratture periferiche e totale rispetto al trattamento con una sulfonilurea.

Nello studio, non è stato evidenziato un aumento del rischio di fratture negli uomini trattati con rosiglitazone; questi dati sono compatibili con quelli del trial ADOPT (Kahn SE et al. *Diabetes Care* 2008; 31: 845-51; Kahn SE et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43; Dillon JA. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/avandia_hpc-cps_3-eng.php).

Inoltre, nelle donne esposte a pioglitazone, è stato riscontrato che la maggior parte delle fratture non periferiche si verificava a livello della colonna vertebrale, il che potrebbe indicare un'associazione tra pioglitazone e fratture vertebrali. Le fratture dell'anca, invece, erano più frequenti nel gruppo esposto a sulfoniluree. Tuttavia, questo risultato potrebbe essere influenzato dall'età (i pazienti trattati con sulfoniluree erano più anziani).

Ancora non è disponibile un confronto diretto tra i due glitazoni riguardo agli effetti sulla formazione e sulla perdita ossea nelle aree periferiche, anche se alcuni dati suggeriscono che la riduzione dell'indice di massa corporea è risultata simile tra la dose moderata di pioglitazone e quella maggiore di rosiglitazone.

Analizzando i dati in funzione della durata dell'esposizione (<1 anno, 1-2 anni e ≥ 2 anni), nel primo anno di esposizione la stima si attenuava quasi del tutto nelle donne; tale fenomeno era atteso in quanto l'effetto del farmaco sulle fratture richiede tempo e si verifica gradualmente. La stima, invece, non si attenuava negli uomini trattati con pioglitazone fino ad 1 anno; tale risultato potrebbe suggerire che il pioglitazone esercita un effetto dannoso relativamente rapido negli uomini o, in alternativa, era presente un fattore di confondimento non rilevato dall'analisi.

L'esposizione ai glitazoni è risultata associata ad un aumento del rischio di fratture sia negli uomini che nelle donne. Rispetto al rosiglitazone, tale correlazione era maggiore con il pioglitazone.

Per chiarire meglio l'entità del rischio di fratture associato ai glitazoni, sono necessari studi osservazionali più ampi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: glitazoni, fratture, studio prospettico di coorte.

Riferimento bibliografico

Dormuth CR et al. Thiazolidinediones and fractures in men and women. Arch Intern Med 2009; 169: 1395-402.

Dabigatran verso warfarin in pazienti con fibrillazione atriale. Lo studio Re-Ly (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

A cura del Dott. Francesco Salvo

La fibrillazione atriale aumenta il rischio di stroke e di morte. Gli antagonisti della vitamina K, come il warfarin, riducono questo rischio, ma aumentano quello di emorragie rispetto alle terapie di controllo (Hart RG et al. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67); inoltre sono farmaci dalle molteplici interazioni (con altri farmaci e con il cibo), richiedono un costante monitoraggio dei parametri di laboratorio, riservano un elevato tasso di abbandono della terapia ed una buona parte dei pazienti non riesce a raggiungere un adeguato effetto anticoagulante (Birman-Deych E et al. Stroke 2006; 37: 1070-4; Hylek EM et al. Circulation 2007; 115: 2689-96; Connolly SJ et al. Circulation 2008; 118: 2029-37).

Il dabigatran etesilato (*) è un profarmaco per via orale che viene rapidamente convertito da un'esterasi serica in dabigatran, un potente inibitore diretto della trombina.

In questo ampio studio randomizzato dabigatran, alle dosi di 110 mg e di 150 mg/2 volte/die, è stato confrontato a warfarin.

I pazienti sono stati reclutati in 951 centri clinici di 44 paesi (tra cui anche l'Italia) e sono stati considerati elegibili se avevano una fibrillazione atriale documentata con un elettrocardiogramma negli ultimi sei mesi o allo screening ed almeno una delle seguenti caratteristiche: stroke o TIA precedenti, frazione d'eiezione ventricolare inferiore al 40%, insufficienza cardiaca almeno di

classe II (classificazione della New York Heart Association) diagnosticata nei 6 mesi precedenti, età >74 anni, o tra i 65 e 74 se i pazienti erano affetti da diabete mellito, ipertensione o arteropatia coronarica. I pazienti sono stati esclusi se affetti da grave valvulopatia, stroke negli ultimi 14 giorni o grave stroke negli ultimi 6 mesi, una clearance della creatinina inferiore a 30 ml per minuto, epatopatia acuta, gravidanza.

I pazienti sono stati randomizzati in cieco a dabigatran 110 mg o 150 mg 2 volte/die o a warfarin, somministrato in aperto alla dose di 1, 3 o 5 mg/die in base ai valori dell'INR, misurati almeno una volta al mese e compresi tra 2.0 e 3.0. I pazienti potevano continuare la loro terapia con aspirina (<100 mg die) ed altri antiaggreganti piastrinici.

Il follow-up mediano dello studio era di 2 anni.

L'outcome principale di efficacia dello studio è stato quello di valutare stroke ed embolia sistemica mentre quelli secondari comprendevano stroke, embolia sistemica e morte. L'outcome di sicurezza ha valutato le emorragie maggiori. Altri outcome secondari erano infarto del miocardio, embolia polmonare, TIA ed ospedalizzazione.

Il disegno dello studio era di non-inferiorità ossia dabigatran risultava non inferiore al comparator se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% era <1,46.

Tra il 22 dicembre 2005 ed il 15 dicembre 2007, sono stati arruolati 18113 pazienti. I tre bracci di trattamento erano bilanciati rispetto alle caratteristiche basali dei pazienti. L'età media era di 71 anni ed il 63,6% dei pazienti era di sesso maschile. Il 99,9% dei pazienti ha completato il periodo mediano di follow-up di 2 anni.

L'incidenza annuale dell'outcome primario, stroke od embolia sistemica, è stata di 1,53% con dabigatran 110 mg, 1,11% con dabigatran 150 mg rispetto a 1,69% con warfarin. Entrambe le dosi di dabigatran si sono dimostrate non inferiori a warfarin ($p < 0,001$). La dose di 150 mg ma non quella da 110 mg si è dimostrata superiore al warfarin (RR 0.66; 0.53-0.82, $p < 0,001$).

Il tasso annuale di stroke emorragico è stato 0,38% nel gruppo warfarin rispetto a 0,12% con dabigatran 110 mg (RR 0.31; 0.17-0.56, $p < 0,001$) e 0.10% con la dose da 150 mg (RR 0.26; 0.14-0.49, $p < 0,001$).

Tra gli outcome secondari, il tasso annuale di mortalità da tutte le cause era il 4,13% con il warfarin rispetto al 3,75% per dabigatran 110 mg (RR 0.91; 0.80-1.03, $p = 0.13$) e 3,64% per dabigatran 150 mg (RR 0.88; 0.77-1.00, $p = 0.051$).

Il tasso annuale di infarto del miocardio era di 0,53% nel gruppo warfarin versus 0,72% nel gruppo dabigatran 110 mg (RR 1.35; 0.98-1.87, $p = 0.07$) e di 0,74% nel gruppo dabigatran 150 mg (RR 1.38; 1.00-1.91, $p = 0.048$).

Il tasso annuale di emorragie maggiori (riduzione dell'emoglobina ad almeno 20 g/l, trasfusione di almeno 2 unità di sangue o emorragia sintomatica in un'area critica od emorragia d'organo) era 3,36% nel gruppo warfarin, 2,71% nel gruppo dabigatran 110 mg (RR 0.80; 0.69-0.93, $p = 0.003$) e 3,11% nel gruppo dabigatran 150 mg (RR 0.93; 0.81-1.07, $p = 0.31$). Il tasso annuale di emorragie gravi pericolose per la vita del paziente, emorragie intracraniche e totali era più alto nel gruppo warfarin (1,80%, 0,74% e 18,15% rispettivamente) sia rispetto al dabigatran 110 mg (1,22%, 0,23%, 14,62%) che al dabigatran 150 mg (1,45%, 0,30%, 16,42%) ($p < 0,05$ per tutti i confronti dabigatran- warfarin).

Di contro, le emorragie gastrointestinali gravi erano più rappresentate nel gruppo dabigatran 150 mg che in quello warfarin.

Il tasso annuale di eventi vascolari maggiori, emorragie maggiori e morte, combinati tra loro (beneficio clinico netto) era di 7,64% nel gruppo warfarin versus il 7,09% con dabigatran 110 mg (RR 0.92; 0.84-1.02, $p = 0.10$) e 6,91% con dabigatran 150 mg (RR 0.91; 0.82-1.00, $p = 0.04$).

Per quanto riguarda il confronto tra le due dosi di dabigatran, la somministrazione di 150 mg ha ridotto il rischio di stroke e di embolia sistemica rispetto alla dose di 110 mg ($p=0.005$) e la differenza era dovuta principalmente alla riduzione degli stroke ischemici. Di contro, la dose di 150 mg era associata ad un trend di aumento del rischio di emorragie maggiori ($p=0.052$), gastrointestinali, minori e di tutte le emorragie. Il beneficio clinico netto di entrambe le dosi era comparabile.

Tra gli effetti avversi, la dispepsia era più frequente nei gruppi dabigatran rispetto a warfarin (11,8% dabigatran 110 mg, 11,3% dabigatran 150 mg vs 5,8% warfarin), mentre l'innalzamento dei livelli di transaminasi di più di 3 volte il limite superiore del range normale non si verificava più frequentemente con dabigatran, ad ogni dosaggio, rispetto al warfarin.

Entrambe le dosi di dabigatran sono, quindi, risultate non inferiori al warfarin sugli outcome primari stroke ed embolia sistemica. Inoltre, la dose di 150 mg di dabigatran è risultata superiore al warfarin su stroke ed embolia sistemica mentre quella da 110 mg era superiore in termini di sicurezza sulle emorragie maggiori.

(* *In Italia, dabigatran in classe H OSP2, è autorizzato nella prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio e non nella fibrillazione atriale.*

L'editoriale di accompagnamento allo studio sviluppa un ragionamento accessorio partendo dalle caratteristiche farmacologiche del dabigatran. Il farmaco inibisce la trombina dopo la sua attivazione, che avviene indipendentemente dal sistema del citocromo P450, ma grazie ad una esterasi serica. Tuttavia, il dabigatran non è privo di possibili interazioni farmacologiche. Ad esempio, gli inibitori della P-glicoproteina come verapamil, amiodarone ed, in particolare, chinidina, possono aumentarne le concentrazioni seriche, aumentandone l'efficacia ma anche il rischio di emorragie nei pazienti politrattati.

Dunque il farmaco è meno soggetto del warfarin ad interazioni con altri farmaci o con il cibo e non vengono richiesti particolari esami per controllare lo stato di coagulazione del paziente, così come non è necessario effettuare un aggiustamento delle dosi. In funzione dei risultati dello studio, si stima che il numero di pazienti che è necessario trattare con dabigatran per prevenire uno stroke in più rispetto al warfarin è di circa 370.

In conclusione, dal momento che il dabigatran aumenta il rischio di effetti avversi non emorragici, i pazienti che assumono warfarin e che riescono ad avere un INR sotto controllo, non avrebbero alcun beneficio ulteriore a passare ad una terapia con dabigatran. Di contro, tutti quei pazienti affetti da fibrillazione atriale che hanno almeno un altro fattore di rischio per lo stroke potrebbero beneficiare del dabigatran.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Boehringer Ingelheim.

Parole chiave: dabigatran, fibrillazione atriale, studio randomizzato.

Riferimenti bibliografici

Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.

Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMe0906886.

I nuovi utilizzatori di metformina sono a basso rischio di cancro incidente: uno studio di coorte condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Nell'ambito della discussione sulla possibile associazione tra insulina glargine e altri antidiabetici e cancro ([SIF-Farmaci in evidenza n. 40 del 15-07-2009](#) e [n. 41 del 01-08-2009](#)), si inserisce anche uno studio di coorte volto a valutare se l'assunzione di metformina si associ o meno ad una riduzione del rischio di cancro.

Studi recenti hanno suggerito che questo farmaco, che agisce attivando la AMP-activated protein kinase (AMPK), possa avere delle applicazioni nel trattamento oncologico.

L'ipotesi che la metformina possieda proprietà antitumorali è suffragata da studi di laboratorio e dalla sua capacità di inibire la crescita di cellule di carcinoma mammario umano, anche se un suo eventuale effetto preventivo non è stato ancora testato.

Questo studio di coorte è stato condotto usando la tecnica del record-linkage database e considerando la popolazione residente nella regione scozzese di Tayside.

Lo studio prevedeva l'identificazione di pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2 prima del 2004 (i pazienti di età > 35 anni o più giovani non trattati con insulina sono stati classificati come diabetici di tipo 2). Sono stati identificati i pazienti che hanno ricevuto la prima prescrizione di metformina nel periodo compreso tra il 1° gennaio 1994 ed il 31 dicembre 2003. Questi pazienti sono stati classificati come utilizzatori di metformina e come data indice è stata indicata la prima prescrizione di metformina. Come controllo, sono stati identificati soggetti con diabete di tipo 2 ma non trattati con metformina (potenzialmente in rapporto 1:1).

Al basale sono stati registrati, per entrambi i gruppi, gli stessi dati: età alla data indice, età al momento della diagnosi, sesso, abitudine al fumo, valori medi di BMI e HbA1C durante lo studio, uso di sulfaniluree od insulina rispettivamente nei 3 mesi o nell'anno antecedente la data indice.

L'outcome primario era la diagnosi di cancro (registrata nel database nazionale Scottish Morbidity Record 6, SMR6). L'intervallo di tempo per l'outcome è stato definito come il periodo dalla data indice alla 1) data della diagnosi di cancro nel SMR6, 2) data del decesso o 3) conclusione dello studio (31 dicembre 2003) se in assenza di diagnosi di cancro.

Come outcome secondari sono stati valutati i seguenti rischi: diagnosi di cancro intestinale, polmonare o della mammella nelle donne, mortalità per tutte le cause e mortalità da causa neoplastica.

Inoltre, per ogni paziente trattato con metformina, è stata individuata la dose massima prescritta durante il follow-up, suddividendo i pazienti in trattati con dosi basse (<50% della dose massima prescrivibile), medie (50-80% della dose massima prescrivibile) od elevate (>80%). Il rischio associato ad ogni livello di dose è stato determinato in un'analisi stratificata aggiustata per tutte le covariate.

L'analisi ha incluso 4.085 pazienti che avevano ricevuto più di una prescrizione di metformina cui corrispondeva un ugual numero di controlli.

Gli utilizzatori di metformina sono risultati più giovani rispetto al controllo, leggermente più propensi ad essere fumatori e ad avere valori medi più alti di BMI e HbA1C (anche se i dati relativi all'abitudine al fumo non erano disponibili per circa ¼ dei soggetti in studio, mentre i valori di BMI ed HbA1C non erano disponibili rispettivamente per il 3 ed il 9%) e ad essere stati trattati con sulfaniluree nei 3 mesi precedenti (ma meno con insulina nell'ultimo anno). Tutte queste differenze sono risultate statisticamente significative.

Tra gli utilizzatori di metformina, il 7,3% ha avuto diagnosi di cancro rispetto all'11,6% del controllo. Il tempo medio per tale diagnosi è stato di 3,5 anni (IQR 2,1-5,8) per gli utilizzatori di metformina e 2,6 anni (1,2-4,1) per il controllo. Tra i nuovi utilizzatori di metformina, è stata

evidenziata una riduzione statisticamente significativa del rischio di cancro (HR 0,46; IC 95% 0,40-0,53).

Un aumento del rischio è stato osservato tra gli uomini e nelle fasce più anziane. Inoltre, i valori più elevati BMI e HbA1C sembravano essere associati ad un rischio ridotto, dati difficili da spiegare e forse dovuti ad un bias diagnostico (un aumento di questi valori potrebbe essere indicativo di una minore frequenza di visite mediche).

Nell'analisi multivariata, l'HR aggiustato è aumentato a 0,63 (0,53-0,75) per gli utilizzatori di metformina; nei non fumatori e negli ex-fumatori è stata osservata una riduzione del rischio di cancro, ma tale riduzione è stata meno marcata per i valori più alti di BMI e HbA1C. Non sono state osservate differenze significative per l'uso di sulfaniluree od insulina.

Per gli utilizzatori di metformina, il rischio di mortalità complessiva e di mortalità da cancro è risultato più basso rispetto al controllo.

Nel complesso, tra i trattati con metformina la mortalità è stata il 14,9% vs il 34,8% del controllo. La sopravvivenza è stata in media, rispettivamente, di 3,6 anni (IQR 2,2-5,9) e 2,8 anni (1,4-4,3).

La mortalità da cancro è stata il 3,0% tra gli utilizzatori di metformina vs il 6,1% del controllo.

La riduzione del rischio è stata simile per tutte le forme neoplastiche considerate, sebbene i risultati non siano stati statisticamente significativi, così come le differenze nel rischio, in base alle dosi di metformina stratificate per durata del follow-up.

Tuttavia, era evidente un trend ad avere un rischio di cancro più elevato nei primi 2 anni di follow-up (forse perché nei primi periodi di trattamento si tende ad avere contatti più frequenti con gli operatori sanitari e quindi una maggiore possibilità di diagnosi di cancro). Tra i pazienti con la stessa durata di follow-up, il rischio sembrava più basso con le dosi più alte di metformina.

Questo studio suffraga l'ipotesi che gli utilizzatori di metformina presentino un rischio più basso di cancro rispetto agli altri pazienti affetti da diabete di tipo 2 sottoposti ad altri trattamenti: meno dell'8% di una coorte di utilizzatori di metformina ha avuto una diagnosi di cancro nell'arco di 10 anni di follow-up rispetto all'11% di una coorte di non utilizzatori.

Tuttavia, trattandosi di uno studio osservazionale, non è stato possibile considerare tutte le differenze tra le 2 coorti: gli utilizzatori di metformina (oltre ad essere più giovani) potrebbero essere stati a più basso rischio di cancro già al basale rispetto al controllo e potrebbero aver avuto caratteristiche cliniche differenti.

Come sottolinea l'editoriale di accompagnamento, pur riconoscendo il considerevole contributo fornito dal lavoro, in cui si ipotizza che metformina possa non solo avere un effetto protettivo nei confronti di diversi tipi di neoplasie, ma possa anche associarsi ad una prognosi migliore nei pazienti oncologici, è comunque necessario avere una conferma dai trial clinici randomizzati prima che si possa arrivare ad una applicazione clinica.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Tenovus, Scotland, U.K.

Parole chiave: metformina, diabete di tipo 2, cancro, studio di coorte.

Riferimenti bibliografici

Libby G et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer. A cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1620-5.

Duncan BB, Schmidt MI. Metformin, cancer, alphabet soup, and the role of epidemiology in etiologic research. *Diabetes Care* 2009; 32:1748-50.

Ormone della crescita e atleta adolescente: Quali sono le evidenze sulla sua sicurezza ed efficacia come agente ergogenico?

A cura del Dott. Piergiorgio Cojutti e del Prof Massimo Baraldo

Il fenomeno del doping attraverso l'ormone della crescita (GH) suscita grande interesse sia nel mondo dello sport che in quello dei media. Sebbene vi sia un chiaro ruolo di questa molecola come strumento terapeutico in ambito medico, altrettanto non si può dire per quanto concerne gli usi off-label: da un punto di vista medico-legale il GH è classificato dal FDCA (Food, Drug and Cosmetics Act) come farmaco ed il possesso, la distribuzione e qualsiasi utilizzo di tale ormone al di fuori delle indicazioni mediche approvate costituisce reato punibile penalmente.

L'ormone della crescita venne estratto alla fine degli anni Quaranta del secolo scorso ed utilizzato per la prima volta in ambito medico nel 1958 come terapia sostitutiva nei bambini con deficit ormonale grave. Fu solo nei primi anni Ottanta che divenne disponibile l'ormone ricombinante: se da una parte ciò segnò un passo molto importante nella cura delle patologie legate a deficit ormonale e permise l'ideazione dei primi trial clinici in differenti setting di popolazione, dall'altra moltiplicò le aspettative di miglioramento della performance sportiva in termini di velocità, forza, resistenza, controllo del peso.

Il GH è un ormone proteico sintetizzato, immagazzinato e rilasciato dalle cellule somatotrope dell'ipofisi anteriore. È presente in isoforme di differenti pesi molecolari (principalmente 22 kDa) derivanti da modificazioni post-trasduzionali; l'ormone ricombinante (rhGH) è al 100% costituito dall'isoforma 22 kDa.

Il rilascio fisiologico del GH avviene in forma pulsatile a tutte le età: è però con l'arrivo dell'adolescenza che l'entità degli impulsi si amplifica di circa tre volte nei maschi e in misura inferiore ma cronologicamente antecedente nelle femmine.

Il meccanismo d'azione ormonale, che include la sintesi dell'insulin-like growth factor-1 (IGF-1), produce da una parte un effetto di differenziazione sui procondrociti a livello epifisario con crescita ossea in lunghezza e dall'altra una risposta di tipo anabolico, con lipolisi, aumento della massa magra su quella grassa, ridistribuzione dell'acqua corporea.

Le indicazioni approvate dall'FDA per il GH sono:

- Deficit di GH
- Insufficienza renale cronica
- Sindrome di Turner
- Neonato piccolo per età gestazionale che non ha raggiunto il normale percentile di crescita
- Sindrome di Prader-Willi
- Bassa statura idiopatica
- Aploinsufficienza di SHOX gene
- Sindrome di Noonan

Inoltre, al fine di promuovere il benessere fisiologico e psicologico, il GH viene anche somministrato in soggetti con:

- Deficit di GH
- Deperimento muscolare per HIV/AIDS
- Sindrome dell'intestino corto

Un'importante revisione della letteratura (Liu et al, 2008) sugli effetti del GH sulla performance sportiva ha evidenziato come a fronte di una dose media di ormone da 5 a 10 volte maggiore di quella raccomandata nell'adulto in terapia sostitutiva, non ci fosse un significativo cambiamento della forza muscolare. Alcuni studi inclusi in tale review hanno evidenziato comunque una lieve riduzione del quoziente respiratorio, un aumento degli acidi grassi liberi plasmatici e del glicerolo (risultato dell'azione lipolitica del GH).

Recentemente, altri lavori hanno indagato l'effetto della somministrazione di GH negli atleti (Graham M.R. et al, 2008; Nelson A.E. et al, 2008): se da una parte non si è aggiunta nessuna informazione concreta sull'aspetto prestazionale, viceversa si sono registrati effetti avversi come edema, dolore articolare, sensazione di punture di spilli in modo maggiormente significativo negli assuntori di GH rispetto al placebo.

Infine, è importante ricordare le notevoli limitazioni degli studi analizzati: complessivamente i lavori in grado di valutare cambiamenti nella forza muscolare sono pochi, di breve durata, incapaci di rilevare lievi modificazioni e basati su dosi ormonali che sono ben differenti da quelle di fatto utilizzate nel mondo reale.

I pochi dati pubblicati riguardo gli effetti del GH sulla prestazione atletica suggeriscono che sebbene tale ormone aumenti la massa magra nel breve periodo, non sembra indurre un miglioramento della forza muscolare. Inoltre la somministrazione di GH nel soggetto giovane è spesso associata ad effetti avversi.

Riferimento bibliografico

Rogol AD. Growth hormone and the adolescent athlete: What are the data for its safety and efficacy as an ergogenic agent? Growth Hormone & IGF Research 2009 [Epub ahead of print].

Sicurezza post-registrativa del vaccino ricombinante quadrivalente contro il papillomavirus umano

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

Nel giugno 2006 la FDA ha autorizzato l'uso del vaccino ricombinante quadrivalente per il papillomavirus umano (qHPV) di tipo 6, 11, 16 e 18 nei soggetti di sesso femminile di età compresa tra 9 e 26 anni. I ceppi HPV-16 e 18 possono causare carcinoma della cervice uterina (circa il 70% dei casi mondiali), altri carcinomi anogenitali e lesioni pretumorali o displasiche. I virus HPV-6 e 11 sono invece le cause più comuni di condilomi genitali.

Negli studi clinici pre-registrativi, condotti su più di 21.000 donne, l'incidenza di eventi avversi manifestati in seguito alla immunizzazione (AEFI) è stata simile tra il gruppo trattato con il vaccino e il placebo (59% vs 60%). Anche la percentuale di AEFI gravi è stata <0.1% in entrambi i gruppi.

Negli Stati Uniti, in seguito alla somministrazione di più di 23 milioni di dosi di qHPV fino al dicembre 2008, il monitoraggio della sicurezza post-registrativa è in grado di rilevare gli AEFI la cui frequenza è troppo rara per essere individuata durante gli studi pre-registrativi.

Questo studio riassume i dati provenienti dall'*US Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) 2.5 anni dopo l'autorizzazione del qHPV.

Sono stati analizzati i report di AEFI pervenuti al VAERS nel periodo 1 giugno 2006-31 dicembre 2008. Gli AEFI sono stati classificati come gravi secondo la definizione di gravità FDA (AEFI che causa pericolo di vita, determina il decesso, disabilità permanente, anomalie congenite, ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, o necessita di cure mediche o chirurgiche per prevenire uno dei suddetti esiti).

L'intervallo di insorgenza di una reazione è stato stabilito come il numero di giorni dal momento della vaccinazione all'inizio dei primi sintomi riportati.

Basandosi sui dati pre-registrativi sulla sicurezza e sulla gravità degli AEFI riportati, sono state elaborate delle revisioni dettagliate e analisi separate per specifici eventi quali sincope, vertigini, nausea, cefalea, reazioni locali al sito di iniezione, reazioni di ipersensibilità compresa anafilassi,

sindrome di Guillain-Barrè, mielite traversa, pancreatite, eventi tromboembolici venosi (VTE), morte e esiti di gravidanza. Lo screening di disproporzionalità con il metodo empirico geometrico Bayesiano ha identificato i casi AEFI riportati durante il primo anno di registrazione che sono stati più frequenti di quanto previsto. È stato utilizzato anche il *proportional reporting ratio* (PRR), un altro metodo per identificare probabili associazioni tra AEFI riportate con un farmaco o un vaccino, per confrontare la proporzione dei casi AEFI selezionati per qHPV con la proporzione dei casi AEFI selezionati per tutti gli altri vaccini stratificati per gruppo di età e sesso. Gli autori hanno applicato il metodo di screening del segnale proposto da Evans (Evans SJ et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 483-86): almeno 3 casi per evento, $PRR > 2$, e $\chi^2 > 4$.

Nel periodo compreso nell'analisi, il VAERS ha ricevuto 12.424 report di AEFI in seguito alla somministrazione di qHPV, con una incidenza complessiva di 53.9 casi segnalati per 100.000 dosi di vaccino distribuite. La maggioranza dei casi (8471/12424, 68%) è stata segnalata dall'azienda produttrice, rispetto al 40% dei casi segnalati per altri vaccini.

Degli 8471 report di AEFI per qHPV pervenuti all'azienda, 7561 (89%) presentavano informazioni di identificazione insufficienti a consentire un follow-up clinico o una revisione. In 9919 casi su 12.424 (80%) qHPV è stato l'unico vaccino identificato. I pazienti hanno ricevuto simultaneamente il vaccino qHPV e il vaccino quadrivalente meningococcico coniugato in 775 dei casi di AEFI (6%); il restante 14% dei casi riportava una varietà di altre combinazioni di vaccini. Degli 8247 casi dai quali era possibile verificare l'intervallo di insorgenza, 4393 (40%) sono insorti il giorno della vaccinazione. Nei 9396 report nei quali erano riportate informazioni sulla dose, 5771 (61%) avevano sviluppato un AEFI dopo la prima dose, 2389 (25%) dopo la seconda e 1183 (13%) dopo la terza.

Gli AEFI riportati con maggior frequenza includevano sincope (n=1847, 15%), vertigini (n=1763, 14%), nausea (n=1170, 9%), cefalea (n=957, 8%) e reazioni nel sito di iniezione (n=926, 7.5%). Sul totale dei 12424 AEFI riportati, 772 (6.2 %) sono risultati gravi, compresi 32 decessi, 20 dei quali avevano cartelle cliniche, autopsia o certificati di morte disponibili per la valutazione.

Eventi avversi gravi clinicamente rilevanti comprendevano 8 casi (1%) di reazione anafilattica, 9 (1.2%) di trombosi venosa profonda, 31 (4%) di sindrome di Guillain-Barrè, 25 (2.5%) di ipersensibilità, 10 (1.3%) di mielite traversa, 6 (0.8%) di pancreatite, 14 (1.8%) di embolia polmonare, 23 (3%) di morte, 68 (8.8%) di convulsioni, 30 (3.9%) di orticaria e 9 di patologie autoimmuni (1.2%). Il tasso di segnalazione per 100.000 dosi distribuite per le reazioni più frequenti o clinicamente rilevanti è stato: 8.2 per sincope o sincope vasovagale, 7.5 per reazioni locali, 6.8 per vertigini, 5.0 per nausea, 4.1 per cefalea, 3.1 per reazioni di ipersensibilità, 2.6 per orticaria, 0.2 per eventi tromboembolici venosi, 0.2 per disturbi autoimmuni, 0.2 per sindrome di Guillain-Barrè, 0.1 per anafilassi, 0.1 per morte, 0.04 per mielite traversa, 0.04 per pancreatite, 0.009 per disturbi neuro-motori. Lo screening dei potenziali segnali ha rispettato i criteri di Evans solo nel caso degli eventi tromboembolici venosi nella fascia di età 6-17 anni (PRR: 4.9; χ^2 : 4.18; $p = 0.04$) e 18-29 (PRR: 7.48; χ^2 : 4.18; $p = 0.006$).

Tra le limitazioni che possono aver condizionato i risultati di questo studio si rileva la sottosegnalazione, la mancanza di qualità e di completezza delle segnalazioni e le segnalazioni stimulate dalla diffusione di notizie. Un ulteriore limite dei casi segnalati al VAERS associati a qHPV è che una grande proporzione di essi (68%) proviene dall'azienda produttrice e la maggior parte di questi casi (89%) non include informazioni sufficienti ad identificare il paziente per realizzare indagini di follow-up utili a confermare la diagnosi.

La vaccinazione con qHPV può diminuire la morbilità e la mortalità globale da HPV, compreso il carcinoma della cervice. Dopo il vaccino dell'epatite B, che può prevenire il carcinoma epatico, qHPV è il solo vaccino registrato indicato nella prevenzione del cancro.

Il profilo di sicurezza post-registrativo osservato in questo studio è generalmente conforme al profilo di sicurezza definito negli studi clinici pre-registrativi. Poiché i dati VAERS devono essere interpretati con cautela e non possono essere generalmente usati per desumere associazioni causali tra i vaccini e AEFI, il monitoraggio post-registrazione continuerà, e i segnali identificati potranno essere verificati tramite studi osservazionali.

I risultati di questo studio sono stati commentati in un editoriale nel quale la domanda che ci si pone è come un genitore, un medico, un politico o chiunque possa decidere se sia giusto somministrare a giovani adolescenti e ragazze un vaccino che previene solo in parte un'infezione causata da una malattia sessualmente trasmissibile (l'infezione HPV), un'infezione che in un numero limitato di casi causerà un cancro 20 a 40 anni più tardi?

A tal proposito è essenziale considerare il rapporto tra il rischio e il beneficio potenziali. Se i benefici potenziali sono sostanziali, molti individui accetteranno i rischi. Ma il beneficio netto del vaccino HPV nelle donne è incerto. Anche se infettata in modo persistente da HPV, una donna avrà maggiori probabilità di non sviluppare cancro se viene regolarmente sottoposta a controlli. Pertanto dovrebbe razionalmente essere disposta ad accettare solo un minimo rischio di insorgenza di effetti dannosi del vaccino.

Quando si valuta l'evidenza circa i rischi e i benefici, è anche giusto chiedersi chi si assume il rischio, e chi ottiene il beneficio. Logicamente i pazienti si aspettano che solo l'evidenza medica e scientifica sia messa sulla bilancia. Se altri argomenti hanno un peso, quali il profitto per un'azienda o vantaggi economici o professionali per i medici, la bilancia si inclina leggermente e va fuori scala se gli eventi avversi non vengono calcolati in modo appropriato.

Conflitto di interessi: nessun conflitto di interessi dichiarato dagli autori dello studio o dell'editoriale.

Parole chiave: vaccino quadrivalente HPV, reazioni avverse, studio descrittivo.

Riferimenti bibliografici

Slade BA et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302: 750-57.

Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA* 2008; 302: 795-96.

Inibitori della neuraminidasi nel trattamento e nella profilassi dell'influenza nei bambini: revisione sistematica e metanalisi di RCT

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Nel corso delle epidemie annuali, il rischio di influenza ha superato il 40% nei bambini in età prescolare e il 30% in quelli in età scolare (*Glezen WP et al. N Engl J Med* 1978; 298: 587-92). Infatti, i bambini rappresentano la fascia più vulnerabile della popolazione alle influenze epidemiche stagionali e, molto spesso, sviluppano severe complicazioni (infezioni delle vie aeree, convulsioni febbrili e esacerbazioni dell'asma). Pur considerando che la principale strategia nel controllo dell'influenza è la vaccinazione, i farmaci antivirali, inibitori della neuramidasi, oseltamivir e zanamivir, sono usati nel trattamento dei bambini con influenza sintomatica e nella prevenzione della diffusione del contagio.

Visto l'elevato livello di attenzione nei confronti dell'attuale influenza pandemica del ceppo A/H1N1, gli antivirali sono stati raccomandati per la prevenzione e per il trattamento nei bambini con sintomi simil-influenzali.

Con l'obiettivo di aggiornare la loro precedente revisione sistematica Cochrane (*Matheson NJ et al. Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002744), un gruppo di ricerca inglese ha condotto questa

revisione sistematica e metanalisi di RCT sull'efficacia, sicurezza e tollerabilità degli inibitori della neuraminidasi nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza nei bambini.

Tramite una ricerca effettuata sulle banche dati Medline e Embase, sono stati selezionati tutti gli RCT pubblicati e non pubblicati tra il 1966 e il 2009 sull'uso degli inibitori della neuraminidasi nel trattamento e nella profilassi dell'influenza nei bambini di età ≤ 12 anni, non ricoverati in ospedale.

Su 35 articoli in full text, solo 7 RCT sono stati ritenuti qualitativamente sufficienti e rispondevano ai criteri di eleggibilità per poter essere analizzati: quattro di questi erano sul trattamento e tre sulla profilassi in ambito familiare. Nessuno di questi studi aveva valutato l'efficacia contro il ceppo pandemico A/H1N1.

Le principali misure di esito sono state definite come il tempo mediano di risoluzione della malattia per i trial sul trattamento e il rischio di influenza sintomatica nei bambini durante il periodo di profilassi per gli studi sulla prevenzione.

Gli outcome secondari includevano il tempo di risoluzione dei sintomi individuali, il tempo di ritorno a scuola e/o alla normale attività, l'efficacia sulle funzionalità respiratorie nei bambini asmatici e la comparsa di eventi avversi.

Nei 4 studi (2 con zanamivir per via inalatoria e 2 con oseltamivir per via orale) sull'efficacia del trattamento antinfluenzale, su un totale di 1766 bambini arruolati, sono stati osservati 1243 casi di influenza confermata, principalmente di tipo A (55-69%). L'esito principale, il tempo di risoluzione dell'influenza, è stato misurato come outcome composito, comprendente la risoluzione o il miglioramento dei sintomi e la risoluzione della febbre e il ritorno a scuola e alle normali attività e/o come il tempo mediano di risoluzione o di miglioramento dei sintomi influenzali (tosse, febbre, dolori muscolari e alle articolazioni, mal di gola e mal di testa).

Di seguito sono riportati i risultati.

Efficacia del trattamento sul tempo di risoluzione dei sintomi, della malattia e di ritorno a scuola o alle normali attività

Il trattamento con un inibitore della neuraminidasi, oseltamivir e zanamivir, ha mostrato una riduzione del tempo mediano di risoluzione dei sintomi o ritorno alle normali attività di 0,5-1,5 giorni. La significatività è stata dimostrata solo da due trial.

Efficacia del trattamento su tosse o febbre

In due studi su tre sono stati riportati risultati significativi sul trattamento della tosse: oseltamivir ha mostrato una riduzione della durata mediana della tosse di 1,3 giorni ($p < 0,001$) e della febbre di 1 giorno ($p > 0,001$) e zanamivir una riduzione dell'incidenza della tosse "moderata o severa" al quinto giorno ($p = 0,001$) e della febbre di 0,5 giorni (p non riportato).

Efficacia del trattamento sul grado di severità dell'asma

L'unico trial effettuato sui bambini asmatici ha mostrato che oseltamivir non riduce significativamente le esacerbazioni dell'asma [RD -0,05 (IC 95% -0,15-0,05), $p = 0,34$], né migliora il picco di flusso nei bambini asmatici tra il giorno di entrata nello studio e il sesto giorno, rispetto ai controlli.

Efficacia del trattamento sull'uso di antibiotici

I risultati combinati di due studi (uno su oseltamivir e uno su zanamivir) hanno evidenziato una riduzione non significativa dell'uso di antibiotici [RD -0,06, (-0,13- 0,01), $p = 0,08$].

Efficacia del trattamento sull'otite media

Due studi hanno riportato una mancanza di efficacia sull'incidenza dell'otite media nei bambini di età 5-12 anni [RD -0,01 (-0,04-0,02), $p = 0,92$], sebbene un terzo studio ha mostrato una riduzione dell'incidenza di otite media (dal 31% al 15%) nei bambini di età 1-5 anni trattati con oseltamivir [RD 0,16 (-0,29-0,04), $p = 0,009$].

Per valutare la profilassi post-esposizione, i tre trial selezionati (2 su zanamivir e 1 su oseltamivir) hanno arruolato un totale di 863 pazienti. In tutte e tre i trial sono state scelte random le famiglie affinché ricevessero lo stesso trattamento. L'outcome principale è stato stimato come rischio di influenza sintomatica nei bambini durante il periodo di profilassi.

Un ciclo di 10 giorni di profilassi con i due antivirali, è stato associato ad una riduzione dell'8% del rischio di sviluppare influenza sintomatica confermata [RD -0,08 (-0,12-0,05). $p < 0,001$].

Sicurezza e tollerabilità

I risultati combinati dei 4 studi sul trattamento con antivirali hanno mostrato che zanamivir è ben tollerato (0% di incremento del rischio di vomito), mentre oseltamivir sembra associato ad un aumento del 5% del rischio di vomito (number needed to harm, NNH=20).

Lo studio in oggetto presenta alcuni limiti. Innanzitutto, nonostante una ricerca completa e basata sugli stessi criteri di quella precedente Cochrane, agli autori possono essere sfuggiti alcuni studi pubblicati e non pubblicati. La qualità dello studio è moderata, poiché solo un trial è privo di bias mentre gli altri riportano dati limitati. Gli studi si differenziano molto sia per la misura degli outcome sia per la coerenza dei risultati riportati. Esistono pochi dati riguardanti gli stati di comorbidità: sono stati esclusi da tutti i trial bambini ad alto rischio, quelli immunocompromessi, con problemi cardiaci o respiratori. Ancora, tra gli studi si evidenzia una significativa eterogeneità sul tasso di vaccinazione (dal 2% al 20%) che potrebbe ridurre l'efficacia, in quanto i bambini vaccinati spesso contraggono un'influenza meno forte dei non vaccinati. Infine, nessuno di questi studi era sufficientemente potente da determinare gli effetti di questi antivirali sulle gravi complicazioni dell'influenza (come le polmoniti o i ricoveri ospedalieri) e non hanno presentato evidenze sull'efficacia e la tollerabilità nei bambini di un anno.

Per quanto riguarda l'attuale influenza stagionale e il ceppo pandemico A/H1N1, è difficile generalizzare queste evidenze. Al momento, la maggior parte dei casi nei bambini è di lieve entità, ma le agenzie regolatorie di molti paesi incoraggiano il trattamento dei bambini con sospetta e confermata influenza A/H1N1. Finché il rischio di mortalità e morbilità si mantiene basso, gli autori suggeriscono una strategia più conservativa, alla luce dei dati limitati, della comparsa di eventi avversi come il vomito e della possibilità di creare ceppi resistenti.

In conclusione, gli inibitori della neuraminidasi sembrano fornire un piccolo beneficio, riducendo la durata della malattia nei bambini con influenza stagionale di 0,5-1,5 giorni (con risoluzione della sintomatologia, della febbre e ritorno a scuola e alle normali attività). Oseltamivir e zanamivir sembrano avere un limitato, se non nullo, effetto sulle esacerbazioni dell'asma e sull'impiego di antibiotici.

L'effetto degli inibitori della neuraminidasi sull'incidenza di gravi complicanze e sul ceppo influenzale A/H1N1 rimane da determinare.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: inibitori della neuraminidasi, influenza, revisione sistematica e metanalisi.

Riferimento bibliografico

Shun-Shin M et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3172.

Rischio di comportamenti/pensieri suicidari in trial clinici sull'impiego di antidepressivi negli adulti: analisi dei dati delle ditte produttrici presentati alla FDA

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

L'aumento del rischio di pensieri e comportamenti suicidari in soggetti trattati farmacologicamente per la depressione o altri disturbi psichiatrici è stato all'attenzione della FDA fin dal 1991 quando la revisione dell'Agenzia statunitense sulla fluoxetina ha concluso che non vi erano chiare evidenze in merito. Nel 2003, l'analisi dei dati provenienti da diversi studi sulla paroxetina ha evidenziato che il trattamento antidepressivo poteva determinare un aumento di comportamento/ideazione suicidari nei bambini e negli adolescenti (RR 1,95; 95% 1,28-2,98 rispetto a placebo). Il relativo black boxed warning è stato implementato nel 2005 nei foglietti illustrativi di tutti gli antidepressivi.

L'obiettivo della revisione di seguito riportata, condotta dal Center for Drug Evaluation and Research della FDA, era quello di valutare il rischio di comportamento suicidario negli studi clinici relativi all'impiego degli antidepressivi negli adulti.

La FDA ha, quindi, richiesto a 8 ditte produttrici di 12 antidepressivi in commercio (bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluoxetina/olanzapina -poi esclusa dall'analisi- fluvoxamina, mirtazapina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina) i dataset di tutti gli RCT vs placebo e in doppio cieco.

La metanalisi sui dati richiesti, pervenuti alla FDA tra settembre 2005 e settembre 2006, è stata effettuata su 372 studi, molti dei quali non pubblicati, condotti su 99.231 soggetti.

Gli esiti correlati al suicidio sono stati classificati seguendo l'approccio di Poster et al (*Am J Psych* 2007;164:1035-43) in 7 categorie mutuamente esclusive: 1) suicidio completato, 2) tentato suicidio, 3) atti preparatori a un imminente comportamento suicidario, 4) ideazioni suicidarie, 5) comportamenti autolesivi con intento sconosciuto, 6) informazioni non sufficienti (fatale) e 7) informazioni non sufficienti (non fatale). Per i partecipanti con più di un evento, è stato considerato solo il più grave.

Outcome primario era l'ideazione suicidaria o esiti più gravi (categorie 1, 2, 3 o 4) mentre quelli secondari erano gli atti preparatori o esiti più gravi (categorie 1, 2 o 3), definiti come "comportamenti suicidari".

Relativamente alle caratteristiche dei dati considerati, il tempo totale dell'osservazione è stato di 15.505 anni/persona, con una prevalenza dei soggetti di sesso femminile (63.1%), un'età media di 43,1 anni e per il 45.6% in terapia con antidepressivi perché affetti da disturbo depressivo maggiore. Complessivamente sono stati rilevati 8 casi di suicidio completato, 134 di tentato suicidio, 10 di atti preparatori senza tentativo di suicidio e 378 di ideazioni suicidarie isolate (senza alcun atto). L'incidenza di eventi correlati al suicidio era maggiore nei soggetti con disturbo depressivo maggiore rispetto ai trattati per altre indicazioni.

I risultati della metanalisi dell'intero dataset hanno evidenziato un OR per l'outcome primario di 0.85 (95% CI 0.71-1.02) e di 1.12 (0.79-1.58) per quello secondario. L'OR per il suicidio completato era di 2.13, ma non significativo perché basato solo su 8 casi osservati.

La differenza di rischio di comportamenti suicidari tra le indicazioni psichiatriche o non psichiatriche non è risultato significativo ($p=0.25$).

Quando l'intero dataset è stato valutato in funzione del tipo di antidepressivo o della classe di appartenenza non sono state osservate differenze di rischio rilevanti tra i principi attivi di vecchia e nuova generazione.

L'analisi dei dati in funzione dell'età ha mostrato un OR e una differenza di rischio tra gli antidepressivi e il placebo più elevati per i soggetti <25 anni e valori inferiori per i pazienti ≥25 anni. Inoltre, è stato osservato un modesto effetto protettivo degli antidepressivi per la fascia di età 25-64 anni, ancora più evidente per i pazienti ≥65 anni

Utilizzando l'età come variabile continua, l'OR per comportamenti o ideazione suicidari si riduceva ad un tasso del 4.6% per anno di età (da -3.9% a -1.3%, $p=0.014$). Per tutti gli esiti e le categorie diagnostiche è stato rilevato un pattern di aumento sia degli OR che delle differenze di rischio al diminuire dell'età. L'aumento più rilevante del rischio associato agli antidepressivi è stato osservato per i pazienti <25 anni affetti da disturbi psichiatrici diversi dalla depressione.

Nella popolazione adulta, il rischio di comportamenti/ideazioni volte al suicidio associati all'impiego di farmaci antidepressivi è fortemente dipendente dall'età. Rispetto a placebo, gli antidepressivi determinano un aumento del rischio in soggetti <25 anni, simile a quello dimostrato nei bambini e negli adolescenti, moderatamente protettivo tra i 25 e i 64 anni, ancora più evidente in soggetti ≥ 65 anni.

Nell'editoriale di accompagnamento all'articolo, ci si chiede come mai questa metanalisi, già presente sul sito web della FDA, sia stata pubblicata con un ritardo di 2 anni.

La metanalisi si distingue dalle altre condotte su questo argomento soprattutto dal punto di vista metodologico: sono stati utilizzati, infatti, i dati individuali dei singoli pazienti e gli eventi suicidari sono stati riclassificati mediante un sistema comune per garantire l'affidabilità dei risultati.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: antidepressivi, ideazione/comportamenti suicidari, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Stone M et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009; 339: b2880.

Geddes JR et al. Risk of suicidal behaviour in adults taking antidepressants. *BMJ* 2009; 339:b3066.

Uso di aspirina e sopravvivenza dopo la diagnosi di cancro colon-rettale

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Studi osservazionali prospettici e trial randomizzati hanno mostrato che l'uso regolare di aspirina si associa ad un rischio più basso di adenoma o di cancro colon-rettale, anche tra i pazienti ad alto rischio, con una storia pregressa di neoplasie colon-rettali.

In questo studio è stato valutato l'effetto dell'uso di aspirina tra i pazienti con cancro colon-rettale non metastatico che hanno partecipato a due ampi studi prospettici di coorte iniziati prima della diagnosi di cancro: *Nurses' Health Study* (NHS)^[a] e *Health Professional Follow-up Study* (HPFS)^[b].

In studi precedenti su queste coorti è emerso che l'uso regolare di aspirina si associa ad una riduzione del rischio di successivo sviluppo di un iniziale cancro colon-rettale primario (*Chan et al. JAMA* 2005; 294: 914-23; *Chan et al. Gastroenterology* 2008; 134: 21-28).

Poiché i partecipanti hanno continuato ad aggiornare i loro dati sull'uso del farmaco, l'analisi è stata estesa esaminando l'influenza dell'uso di aspirina, pre- o post-diagnosi, sulla sopravvivenza dei pazienti con diagnosi accertata di cancro colon-rettale. Inoltre, poiché si ritiene che l'aspirina prevenga le neoplasie colon-rettali almeno in parte attraverso l'inibizione della cicloossigenasi-2 (COX-2), è stato valutato se l'effetto dell'aspirina differisca in accordo ai livelli d'espressione tumorale di questo enzima.

Sono stati inclusi 1279 soggetti (840 donne dal NHS e 439 uomini dal HPFS) con adenocarcinoma colon-rettale patologicamente confermato, di grado I, II o III, diagnosticato tra il 1996 e il 2002, che hanno fornito i dati sull'uso dell'aspirina prima e dopo la diagnosi della malattia.

L'espressione della COX-2 è stata valutata in 459 partecipanti (207 dal NHS e 252 dal HPFS) per i quali erano disponibili sufficienti quantità di tessuto tumorale e di mucosa adiacente di confronto. L'accertamento di morte è stato effettuato in base alle informazioni reperite dal *National Death Index* e dai parenti prossimi. Le cause di morte sono state ricercate nei certificati di morte, e, quando opportuno, dalla revisione delle cartelle cliniche. A partire dal 1980 alle partecipanti al NHS è stato chiesto se usavano regolarmente l'aspirina, il numero di compresse o di capsule assunte alla settimana, e il numero di anni di uso. Anche ai partecipanti al HPFS è stato chiesto se usavano regolarmente l'aspirina, e, a partire dal 1992, il numero medio di compresse alla settimana usate. In entrambe le coorti è stato indagato l'uso di dosi standard del farmaco (325 mg).

Nell'analisi sono stati documentati 480 decessi in totale, 222 da cancro colon-rettale. Il 42% dei partecipanti non hanno utilizzato regolarmente l'aspirina né prima, né dopo la diagnosi, il 29% l'hanno utilizzata sia prima, sia dopo la diagnosi, il 15% solo prima, e il 14% solo dopo. Tra i 549 partecipanti che hanno utilizzato regolarmente l'aspirina dopo la diagnosi di cancro colon-rettale sono stati documentati 193 decessi (35%) in totale, 81 (15%) da cancro colon-rettale. Tra il 730 partecipanti che non hanno utilizzato regolarmente l'aspirina sono stati documentati 287 decessi (39%) in totale, 141 (19%) da cancro colon-rettale. La sopravvivenza a 5 anni per i partecipanti che hanno usato regolarmente l'aspirina è stata del 88%; 83% tra coloro che non l'hanno usata regolarmente.

Rispetto ai non utilizzatori l'analisi multivariata ha permesso di calcolare un HR per l'uso regolare di aspirina dopo la diagnosi di 0,71 (CI 95% 0,53-0,95) per la mortalità da cancro colon-rettale, e di 0,79 (CI 95% 0,65-0,97) per quella complessiva. L'uso di aspirina prima della diagnosi non è risultata associata ad una diminuzione della mortalità né da cancro colon-rettale (HR 1,05; CI 95% 0,80-1,37), né complessiva (HR 0,93; CI 95% 0,77-1,11). Il valore di HR calcolato per i 719 partecipanti che non hanno utilizzato regolarmente l'aspirina prima della diagnosi, ma che hanno cominciato ad utilizzarla dopo, è stato 0,53 (CI 95% 0,33-0,86) per la mortalità da cancro colon-rettale e 0,68 (CI 95% 0,51-0,92) per quella complessiva. Al contrario, tra gli utilizzatori prima della diagnosi, la continuazione dell'uso di aspirina non è risultata associata ad una riduzione significativa della sopravvivenza al cancro colon-rettale (HR 0,89; CI 95% 0,59-1,35) e complessiva (HR 0,95; CI 95% 0,71-1,28).

Tra i partecipanti con tumori COX-2-positivi l'uso regolare di aspirina dopo la diagnosi è risultata associata ad una più bassa mortalità sia da cancro colon-rettale (HR 0,39; CI 95% 0,20-0,76), sia complessiva (HR 0,62; CI 95% 0,42-0,93). I partecipanti che hanno riportato l'uso di aspirina dopo la diagnosi hanno manifestato una significativa diminuzione della mortalità da cancro colon-rettale COX-2-positivo (HR 0,22; CI 95% 0,07-0,74); i partecipanti con tumori COX-2 positivi che hanno riportato l'uso di aspirina pre- e post-diagnosi hanno manifestato una diminuzione non significativa della mortalità da cancro colon-rettale (HR 0,56; CI 95% 0,23-1,33).

Tra i partecipanti che non hanno usato l'aspirina prima della diagnosi, l'associazione tra l'uso del farmaco dopo la diagnosi e la sopravvivenza è risultata scarsamente dose-correlata. Rispetto a coloro che non hanno usato l'aspirina, il valore di HR per la mortalità da cancro colon-rettale è risultata pari a 0,57 (CI 95% 0,32-0,99) per coloro che hanno usato da 0,5 a 5 compresse standard di aspirina alla settimana e 0,49 (CI 95% 0,18-1,35) per coloro che ne hanno usate ≥ 6 .

Non sono state rilevate significative differenze nell'influenza dell'uso dell'aspirina nei sottogruppi definiti in base al genere, all'età, allo stadio di malattia, al sito del tumore primario, all'anno di diagnosi, e all'indice di massa corporea. Inoltre, l'associazione tra l'uso di aspirina post-diagnosi e la mortalità da cancro colon-rettale non è cambiata considerando l'uso di chemioterapia (HR 0,40; CI 95% 0,15-1,10). Infine, l'uso dell'aspirina non ha influenzato l'uso di chemioterapia la cui frequenza è stata 11%, e 73% tra gli utilizzatori di aspirina, rispettivamente con malattia di stadio I e II+III; 12% ($p=0,82$ per la differenza) e 77% ($p=0,53$ per la differenza) tra i non utilizzatori.

I risultati mostrano che l'uso di aspirina dopo la diagnosi di cancro colon-rettale non metastatico si associa ad un rischio più basso di mortalità legata alla malattia. L'associazione risulta più forte tra i partecipanti con tumori primari che sovraesprimono la COX-2. La relazione appare indipendente dall'assunzione di aspirina prima della diagnosi e modestamente correlata alle dosi del farmaco.

I punti di forza dello studio sono: 1) i dati sull'uso dell'aspirina sono stati raccolti in modo prospettico, ciò ha minimizzato il potenziale *reporting bias*; 2) l'analisi dei dati sull'uso dell'aspirina prima e dopo la diagnosi della malattia ha permesso di distinguere l'effetto dell'uso pre- e post-diagnosi del farmaco; 3) l'aver selezionato i partecipanti dal personale sanitario, dovrebbe aver garantito un'elevata accuratezza nello stabilire l'uso dell'aspirina.

I limiti sono: 1) lo studio è di tipo osservazionale e l'uso dell'aspirina è stata deciso autonomamente, ciò comporta che le evidenze ottenute possano essere correlate alla ragioni per le quali i partecipanti hanno usato il farmaco; 2) non si può escludere che l'uso di aspirina potrebbe aver indirettamente evidenziato l'influenza di altri predittori occulti del miglioramento della prognosi.

Nell'editoriale di accompagnamento viene osservato che nonostante lo studio sia di tipo osservazionale i risultati ottenuti rispettano i criteri per poterli accettare come validi e causali. Inoltre, la specificità della risposta al farmaco nei pazienti con neoplasie COX-2 positive, suggerisce che l'enzima possa essere un biomarcatore predittivo rispetto all'uso dell'aspirina come potenziale trattamento futuro. Infine, l'editorialista osserva che, come a quanto già accade in ambito cardiologico, i risultati di questo studio offrono agli oncologi la possibilità di stimolare i loro pazienti a partecipare più attivamente alla loro cura attraverso un cambiamento del comportamento e dello stile di vita.

^[a] Lo studio NHS è stato intrapreso nel 1976 e ha inizialmente coinvolto 121701 infermiere tra 30 e 50 anni di età.

^[b] Lo studio HPFS è stato intrapreso nel 1986 e ha inizialmente coinvolto 51529 dentisti, optometristi, medici osteopati, podologi, farmacisti e veterinari, maschi tra 40 e 75 anni di età.

Parole chiave: aspirina, cancro colon-rettale, studio osservazionale prospettico.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da fondi del National Cancer Institute, del National Institutes of Health e dalla Damon Runyon Cancer Research Foundation.

Riferimento bibliografico

Chan AT et al. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. JAMA 2009; 302: 649-58.
Neugut AI Aspirin as adjuvant therapy for colorectal cancer. JAMA 2009; 302: 688-89.

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 Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

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

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

Direttore	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:	Prof Massimo Baraldo (Università di Udine) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott. Piergiorgio Cojutti (Università di Udine) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) 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

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. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (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, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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