Bif XIV N. 6 2007

Glitazoni: attenti a quei due

L'allarme lanciato dalla comunità scientifica sui rischi associati all'assunzione di rosiglitazone e pioglitazone ha reso necessario richiamare l'attenzione di medici, farmacisti e pazienti sull'importanza di effettuare un'attenta valutazione del rischio individuale dei soggetti già in trattamento e dei possibili candidati alla terapia. Scopo di questo approfondimento è quello di definire le principali reazioni avverse legate alla terapia con glitazoni, delineando il profilo dei pazienti più a rischio.

Riassunto

I glitazoni, o tiazolidindioni (TDZ), sono una classe di farmaci, utilizzati nel trattamento del diabete mellito di tipo II, che agiscono aumentando la sensibilità dei tessuti all'azione dell'insulina. Appartengono a questa classe di farmaci il rosiglitazone e il pioglitazone.

Negli anni successivi alla loro commercializzazione, sono state segnalate nuove reazioni avverse associate all'assunzione di questi farmaci, quali edema maculare con diminuzione della vista, fratture distali e infarto del miocardio per quanto concerne il rosiglitazone, e cancro alla vescica per il pioglitazone. Queste segnalazioni hanno stimolato l'attenzione della comunità scientifica e hanno portato le agenzie regolatorie a rivalutare il rapporto rischio-beneficio di questi farmaci.

I glitazoni si sono aggiunti ad un'ampia lista di agenti ipoglicemizzanti di uso consolidato nella terapia del diabete, quali biguanidi, sulfoniluree, meglitinidi e inibitori dell'alfa glicosidasi, oltre all'insulina che rimane un'ottima alternativa al trattamento orale.

In accordo alle recenti disposizioni dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA), la prescrizione e l'assunzione dei glitazoni, quando ritenute necessarie, devono seguire un'attenta valutazione del rischio individuale di ogni paziente.

Abstract

Thiazolidinediones are a drug class that is used in the treatment of type II diabetes mellitus, due to their ability to increase the tissutal insulin sensitivity. Rosiglitazone and pioglitazone belong to this new pharmaceutical class.

Since their marketing, several new adverse reactions attribute to thiazolidinediones have been reported, such as macular edema, bone fracture and cardiovascular events for rosiglitazone, and bladder cancer for pioglitazone. These reports have raised the attention of scientific community and prompted the regulatory agencies to reassess the thiazolidinediones benefit-risk profile.

Thiazolidinediones have been added to a list of oral hypoglycemic drugs widely used in the treatment of diabetes mellitus, as biguanides, sulfonylureas, alpha-glucosidase inhibitors, in addition to insulin which is still a valid alternative option to the oral hypoglycemic therapy.

Whenever necessary, both prescription and administration of thiazolidinediones should follow an accurate assessment of the individual risk of patients, according to the recent EMEA recommendations.

Introduzione

I glitazoni, o tiazolidindioni (TDZ)[1], sono una classe di farmaci ipoglicemizzanti che agisce aumentando la sensibilità dei tessuti all'azione dell'insulina. Appartengono a questa classe il rosiglitazone e il pioglitazone.

I TZD si legano e attivano recettori nucleari che regolano l'espressione di geni insulino-responsivi importanti nel metabolismo di glicidi e lipidi, i *Peroxisomes Proliferator-Activated Receptors* (PPARs).

La classe dei recettori PPARs comprende vari sottotipi recettoriali, α, γ e δ; PPARγ è principalmente espresso nelle cellule del tessuto adiposo e dell'endotelio vascolare, nelle cellule β del pancreas e nei macrofagi; PPARα è invece presente nelle cellule epatiche, cardiache, del muscolo scheletrico e delle pareti vascolari.

> **"Negli anni seguenti la loro commercializzazione, sono state segnalate nuove reazioni avverse associate all'assunzione di questi farmaci"**

Rosiglitazone e pioglitazone possiedono una diversa affinità per i sottotipi γ e α e ciò si riflette nelle differenti caratteristiche farmacodinamiche dei due farmaci. Il rosiglitazone è un agonista puro del recettore PPARγ, mentre il pioglitazone si lega ai sottotipi α e γ.

Nel tessuto muscolare i TZD migliorano la risposta all'insulina facilitando la captazione di glucosio e incrementando l'attività di glicogeno-

sintesi. Inoltre, nel tessuto adiposo aumentano l'espressione di geni coinvolti nel processo di deposito dei lipidi. I glitazoni esercitano altresì un'azione protettiva sulle cellule β, attraverso un aumento della secrezione di insulina.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA) ha approvato nel 2000 la commercializzazione di rosiglitazone[2] e di pioglitazone[3] per il trattamento dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo II, per i quali la metformina non è indicata. I due farmaci possono essere assunti anche in associazione a metformina e solfanilurea e, in triplice terapia, anche con insulina, al fine di ottenere un maggior controllo glicemico.

Negli anni successivi alla loro commercializzazione, sono state segnalate nuove reazioni avverse associate all'assunzione di questi farmaci quali edema maculare con diminuzione della vista, fratture distali, infarto del miocardio per quanto concerne il rosiglitazone e cancro alla vescica per il pioglitazone[4,5]. Le segnalazioni raccolte e l'attenzione crescente della comunità scientifica hanno portato le agenzie regolatorie a rivalutare il profilo di sicurezza dei glitazoni e ad indicare avvertenze e precauzioni all'utilizzo di tali farmaci, al fine di limitare gli eventuali danni conseguenti a terapie inappropriate (vedi tabella).

Di seguito, verranno descritte le principali reazioni avverse associate all'uso dei glitazoni, con particolare attenzione ai punti più salienti della discussione scientifica in corso.

Infarto del miocardio

Le evidenze più recenti hanno mostrato come il rosiglitazone sia associato ad un aumentato rischio di Infarto Miocardico Acuto (IMA); rischio non del tutto appurato per il pioglitazone, in quanto mancano dati sufficienti a chiarire questo aspetto.

In una recente metanalisi, Nissen e Wolski[6] hanno analizzato i risultati di 42 trial clinici randomizzati e controllati in cui erano stati valutati l'insorgenza di IMA e il decesso per cause cardiovascolari in soggetti trattati con rosiglitazone o in gruppi di controllo (metformina o sulfanilurea o insulina o placebo o combinazione di più farmaci). Rispetto al controllo, i pazienti trattati con rosiglitazone mostravano un aumento significativo del rischio di IMA (OR: 1,43; IC 95%: 1,03-1,98) ed un aumento (non statisticamente significativo) del rischio di decesso per cause cardiovascolari (OR: 1,64; IC 95%: 0,98- 2,74).

In un recente dibattito, Nissen ha asserito[7] che complessivamente esisteva un incremento del rischio cardiovascolare di 1,8 volte già nei trial registrativi del rosiglitazone, non disegnati per valutare adeguatamente anche gli effetti del rosiglitazone sulle complicanze micro e macrovascolari del diabete[8]. Il rosiglitazone non sembra essere l'unico agente della sua classe associato a tale rischio, in quanto dati pubblicati in passato avevano già mostrato per un altro agonista del recettore PPAR, il muriglitazar, una correlazione con un'elevata incidenza di decessi, eventi avversi cardiovascolari maggiori (infarto, stroke e TIA) e scompenso cardiaco, portando così ad ipotizzare un effetto di classe[6,9].

Lo studio PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) aveva valutato l'effetto del pioglitazone sull'incidenza di eventi cardiovascolari[10], mostrando una potenziale riduzione del rischio di evento cardiovascolare, anche se non statisticamente significativo, rispetto al placebo (rischio relativo: 0,90; p=0,095), valutato su end-point primari (eventi ischemici coronarici e periferici) e secondari (IMA, ictus e decesso da qualunque causa).

Edema e scompenso cardiaco

Fin dalla loro commercializzazione, rosiglitazone e pioglitazone sono stati controindicati nei soggetti con scompenso cardiaco congestizio poiché provocano ritenzione idrica. Tale effetto, che potrebbe comportare un maggiore stress per il cuore in soggetti in cui la funzionalità cardiaca risulta essere già fortemente compromessa, è noto ormai da tempo[11], tanto da richiamare l'attenzione sia delle agenzie regolatorie sia di alcune società scientifiche[12] per garantire un'appropriata gestione di questi farmaci nei pazienti a più alto rischio, come quelli affetti da scompenso cardiaco.

In uno studio condotto su pazienti diabetici con scompenso cardiaco[13], il 17% di quelli trattati con glitazoni mostrava segni e sintomi di ritenzione idrica.

Una maggiore incidenza di edema è stata osservata in pazienti trattati sia con rosiglitazone[14] (rispetto a metformina e glibenclamide), sia con pioglitazone[10] (rispetto al placebo).

Inzucchi et al.[15] hanno calcolato che i pazienti diabetici con scompenso cardiaco, trattati con glitazoni rispetto ai controlli trattati con altri ipoglicemizzanti, incorrono in un maggiore rischio di riammissione in ospedale per scompenso [rischio

relativo = 1,15 (IC 95%: 0,97-1,38)]. Anche altri studi[16,17] sembrano confermare tale dato.

Una metanalisi[18] condotta per valutare il rischio complessivo di sviluppare edema durante una terapia con glitazoni ha evidenziato un OR di 2,26 (IC95%: 2,02-2,53); inoltre, stratificando i risultati per le due molecole, si osserva come l'uso di rosiglitazone sia associato ad un rischio più alto rispetto al pioglitazone.

Rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, i glitazoni aumentano il rischio di scompenso sia in monoterapia[19], sia in associazione. L'aumento del rischio è stato identificato solo con il rosiglitazone, mentre per il pioglitazone non è stato possibile valutare tale outcome a causa del piccolo numero di pazienti trattati. Non è stata rilevata alcuna differenza nel rischio di scompenso per i pazienti con meno di 5 anni di malattia diabetica rispetto a quelli con una storia più lunga. Tutto ciò ribadisce l'influenza del farmaco nell'insorgenza di tale reazione avversa, nonostante la presenza di una patologia già per sua natura dannosa a livello cardiovascolare.

Riduzione della densità ossea

L'impiego dei glitazoni è stato associato ad un aumento del rischio di fratture nelle donne. I segmenti ossei maggiormente interessati sono il tratto distale degli arti superiori (avambraccio, mano e polso) o inferiori (piede, anca, perone e tibia).

Le fratture da glitazoni sono state evidenziate per la prima volta nello studio ADOPT[14] nel quale veniva segnalato un maggior numero di fratture dell'omero e della mano nei trattati con rosiglitazone rispetto a pazienti trattati con metmorfina o gliburide. Anche se il meccanismo di perdita di osso non è del tutto chiaro, si ipotizza che, poiché osteoblasti ed adipociti hanno un comune progenitore mesenchimale, i glitazoni possano favorire l'adipogenesi a scapito della formazione di osteoblasti[20-23]. È stato anche ipotizzato un effetto inibitorio da parte dei glitazoni sulla biosintesi di estrogeni ed androgeni[24, 25].

Secondo una recente revisione sistematica[26], nessuno degli studi condotti aveva considerato come outcome l'incidenza delle fratture associate a terapia con glitazoni, mentre erano contemplati end point surrogati come densità minerale ossea o marker di turnover osseo, per valutare gli effetti dei glitazoni sul metabolismo osseo.

Il gruppo di Grey[27] ha condotto il primo trial clinico randomizzato in doppio cieco su donne non diabetiche in post-menopausa per valutare gli effetti del rosiglitazone sui livelli dei marker di turnover osseo e sulla densità minerale ossea. Nel gruppo trattato con rosiglitazone si è verificata, rispetto al placebo, una riduzione significativa dei livelli dei marker e della densità minerale ossea a livello dell'anca. Quindi, il rosiglitazone inibirebbe la formazione ossea e ne aumenterebbe la perdita.

Sebbene il diabete sia un fattore di rischio indipendente di fratture[27, 28], appare evidente che la terapia con glitazoni di per sé contribuirebbe alla perdita ossea soprattutto nelle donne[27,29] ma anche negli uomini[30].

Aumento di peso

L'aumento della massa grassa è un comune effetto avverso dei glitazoni, legato al loro meccanismo d'azione[31].

In due trial clinici che mettevano a confronto il pioglitazone con la metformina in pazienti già in trattamento con una sulfanilurea, i soggetti che assumevano il glitazone mostravano un significativo aumento ponderale a 4 e a 12 mesi dall'inizio della terapia[32,33].

Nello studio PROactive[10] è stato registrato un incremento di 4 kg in 3 anni nel gruppo trattato con pioglitazone rispetto al placebo; nello studio ADOPT[14] l'aumento osservato è stato di 4,8 kg in 4 anni nei soggetti trattati con rosiglitazone, 7,7 kg in più di quelli trattati con metformina, che avevano invece perso 2,9 kg. L'incremento della massa grassa aveva inoltre determinato un aumento della circonferenza della vita di 4 cm. L'aumento di peso favorisce ovviamente il rischio di complicanze correlate all'obesità. In particolare, l'accumulo di adipe incrementa il rischio di neoplasie a carico di mammella, colon, prostata, endometrio, rene e vescica, forse mediante un meccanismo ormone-dipendente. Inoltre, il sovrappeso e l'obesità contribuiscono in misura considerevole all'insorgenza di osteoartrosi[34].

"Rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, i glitazoni aumentano il rischio di scompenso sia in monoterapia, sia in associazione"

"La terapia con glitazoni contribuisce alla perdita ossea soprattutto nelle donne, ma anche negli uomini"

Anemia

I glitazoni possono causare una riduzione della concentrazione di emoglobina[31]. Nei trial clinici, l'anemia è stata osservata nell'8,5% dei pazienti obesi trattati con l'associazione rosiglitazone-metformina[35] e, sulla base di quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto statunitense, questa reazione interessa l'1,2% dei pazienti trattati con pioglitazone-metformina[36].

Cancro

Una revisione della Food and Drug Administration (FDA), che ha preso in esame gli studi condotti su roditori esposti per 2 anni a 11 PPAR agonisti, ha mostrato che i tumori si sviluppano in vari tessuti, similmente alla distribuzione dei recettori PPAR[37]. Gli agonisti del PPAR sono cancerogeni in diverse specie animali, in entrambi i sessi e a vari livelli[38,39]. In particolare, cancro della vescica e leiomiosarcoma sono stati associati a pioglitazone, lipoma e cancro del colon al rosiglitazone. Il muraglitazar, glitazone mai immesso in commercio, provoca cancro alla vescica, alla colecisti e all'utero[40].

Due trial placebo controllati, della durata di 3 anni, hanno rilevato, su 3656 pazienti trattati con pioglitazone, 16 casi di cancro alla vescica, rispetto a 5 casi riportati tra i 3679 controlli[41].

Altri effetti avversi

I glitazoni sono stati associati anche a disturbi epatici e biliari di vario tipo (non dimentichiamo che il troglitazone è stato ritirato dal commercio proprio per la sua epatotossicità)[42]. Da tempo sono inoltre noti gli effetti avversi di tipo oculare, come edema della macula e riduzione dell'acuità visiva[43,44].

Conclusioni

I glitazoni si sono aggiunti ad un'ampia lista di agenti ipoglicemizzanti di uso consolidato nella terapia del diabete, quali biguanidi, sulfoniluree, meglitinidi e inibitori dell'alfa glicosidasi, oltre all'insulina che rimane un'ottima alternativa al tratta-

Tabella – Informazioni dalle agenzie regolatorie.

Agenzia	Periodo	Avvertenza
EMEA (Europa)	Ottobre 2007	Introduzione di una nuova avvertenza: uso del rosiglitazone nei pazienti con malattia cardiaca ischemica solo dopo valutazione del rischio individuale. Evitare combinazione rosiglitazone e insulina. Nessuna avvertenza per il pioglitazone.
ARGPM (Australia)	Dicembre 2007	Introduzione di una nuova avvertenza: uso del rosiglitazone nei pazienti con malattia cardiaca ischemica solo dopo valutazione del rischio individuale.
FDA (Stati Uniti)	Novembre 2007	Note informative importanti: • in alcuni pazienti il rosiglitazone può causare ischemia del miocardio • è sconsigliata la co-somministrazione di rosiglitazone ed insulina • il rosiglitazone è sconsigliato nei pazienti cardiopatici in trattamento con nitrati.
PHAC (Canada)	Novembre 2007	Nuove importanti restrizioni all'uso di rosiglitazone: • il rosiglitazone non è più approvato in monoterapia per il diabete di tipo 2, eccetto nei casi in cui l'uso della metformina è controindicato o non tollerato • il rosiglitazone non è più approvato per uso combinato con una sulfonilurea, eccetto nei casi in cui l'uso della metformina è controindicato o non tollerato • il trattamento con tutti i prodotti a base di rosiglitazone è controindicata nei pazienti a qualsiasi stadio di insufficienza cardiaca • l'uso di rosiglitazone non è indicato con insulina.
New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (Nuova Zelanda)	Novembre 2007	Nota informativa: i glitazoni possono causare ritenzione idrica, in modo dose-dipendente e più spesso quando utilizzati in associazione a insulina o sulfoniluree. Di conseguenza si può verificare un peggioramento o insorgenza di insufficienza cardiaca ed edema maculare. Il pioglitazone e il rosiglitazone sono controindicati nei pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV in base alla classificazione NYHA e sono sconsigliati nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica.

mento con ipoglicemizzanti orali. Infatti, da un'analisi delle principali linee guida italiane ed internazionali sulla prevenzione e sul trattamento del diabete mellito di tipo II, condotta dall'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con il Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS)[45], emerge una concordanza di opinioni sul trattamento farmacologico, individuando la metformina come farmaco di elezione per i pazienti in sovrappeso ed una sulfonilurea per i pazienti normopeso. Qualora questi approcci terapeutici in monosomministrazione o in associazione non garantiscano un efficace controllo glicemico si consiglia l'assunzione di insulina.

Al momento il profilo rischio-beneficio e la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di questi farmaci sono sottoposti ad un'attenta rivalutazione da parte delle agenzie regolatorie (EMEA, FDA). bif

Bibliografia

1. McCulloch DK. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus. UpToDate. Versione 15.3.
2. European Medicine Agency: **www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm** (ultimo accesso verificato 10 gennaio 2008).
3. European Medicine Agency: **www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/actos/actos.htm** (ultimo accesso verificato il 10 gennaio 2008).
4. Solomon DH, Winkelmayer WC. Cardiovascular risk and the thiazolidinediones déjà vu all over again? JAMA 2007; 298: 1216-8.
5. Prescrire. Ni seules, ni associées: pas de glitazones pour le patients diabétique. Rev Prescire 2007; 27: 333.
6. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.
7. Bloomgarden ZT. The Avandia Debate. Diabetes Care 2007; 30: 2401-8.
8. Center for Drug Evaulation and Research. Approval package: Avandia (rosiglitazone maleate) tablets. Company: SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Application no. 21-071. Approval date: 5/25/1999. **www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21071_Avandia.htm**
9. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2005; 294: 2581-6.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-89.
11. Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects: facts, fiction and putative management strategies. Drug Saf 2007; 30: 741-53.
12. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003; 108: 2941-8.
13. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1394-8.
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43.
15. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction insights from the National Heart Care Project. Diabetes Care 2005; 28: 1680-9.
16. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005; 111: 583-90.
17. Aguilar D, Bozkurt B, Pritchett A, Petersen NJ, Deswal A. The impact of thiazolidinedione use on outcomes in ambulatory patients with diabetes mellitus and heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 32-6.
18. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76: 279-89.
19. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. JAMA 2007; 298: 2634-43.
20. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montaque DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. Endocrinology 2004; 145: 401-6.
21. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. J Endocrinol 2004; 183: 203-16.
22. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. Endocrinology 2005; 146: 1226-35.
23. Sottile V, Sewen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPAR-Á agonist BRL49653 (rosiglitazone). Calcif Tissue Int 2004; 75: 329-37.
24. Rubin GL, Zhao Y, Kalus AM, Simpson ER. Peroxisome proliferator-activated receptor g ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for breast cancer therapy. Cancer Res 2000; 60: 1604-8.
25. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3b-hydroxysteroid dehydrogenase. J Biol Chem 2001; 276: 16767-71.
26. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of Thiazolidinediones on Bone Loss and Fracture. Ann Pharmacother 2007; (Epub ahead of print).
27. Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-g agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1305-10.
28. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 32-8.
29. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults. Arch Intern Med 2005; 165: 1612-7.
30. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinediones treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. Diabetes Care 2007; 30: 1574-6.
31. Prescrire Editorial Staff. Rosiglitazone and pioglitazone. Prescrire Int 2002; 11: 170-6.
32. Nagasaka S, Ayso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. Diabet Med 2004; 21: 136-41.

33. Actos (R). In French datasheet compendium: "Dictionnaire Vidal", Vidal, Issy-les-Moulineaux 2005; 20-1.
34. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products- Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR) – Avandamet: Scientific Discussion. 2003.
35. US Food and Drug Administration. Actos (R) Summary of Product Characteristics. July 2004.
36. Lindberg M, Astrup A. The role of glitazones in management of type 2 diabetes. A DREAM or a nightmare? Obes Rev 2007; 8: 381-4.
37. Prescrire International 2007; 16: 113.
38. El-Hage J. Preclinical and clinical safety assessments for PPAR agonists. Center for Drug Evaluation and Research, FDA. 2004. [WWW document]. www.fda.gov/cder/present/DIA 2004/Elhage.ppt (ultimo accesso 10 gennaio 2008).
39. Agence française de sécurité des produits de santé "Recommandation professionnelle: traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation)". November 2006. http://afssaps.sante.fr/ (ultimo accesso 10 gennaio 2008).
40. U.S. Food and Drug Administration "Advisory committee briefing document. Preclinical pharmacology and toxicology summary Pargluva (muraglitazar)" 4 august 2005. Website www.fda.gov/ (ultimo accesso 10 gennaio 2008).
41. U.S. Food and Drug Administration "Actos (pioglitazone hydrochloride) tablets. Summary of product characteristics" 30 August 2006. www.fda.gov/ (ultimo accesso 10 gennaio 2008).
42. McMorran M, Vu D. Rosiglitazone (Avandia): hepatic, cardiac and hematological reactions. Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter 2001; 11: 3-5.
43. Prescrire Redaction. Pioglitazone-Actos, rosiglitazone-Avandia. En monotherapie de deuxieme ligne: non justifiee par l'evaluation clinique. Rev Prescrire 2005; 25: 175-179.
44. Prescrire Editorial Staff. Glitazones: macular oedema. Prescrire Int 2006; 15: 139.
45. Programma Nazionale Linee Guida: www.pnlg.it/db/diabete/ (ultimo accesso 10 gennaio 2008) .

ERRATA CORRIGE

La Redazione ha ricevuto delle osservazioni in merito all'articolo "Efficacia dei vaccini anti-HPV" pubblicato sul BIF n.5/2007, pag. 200-205. Sono state segnalate alcune imprecisioni sulle quali riteniamo opportuno fare chiarezza con il seguente "Errata corrige".

VERSIONE IMPRECISA	VERSIONE CORRETTA
Riassunto riga 14	
(…) quando nell'analisi si includono anche ragazze che hanno già iniziato l'attività sessuale (efficacia del 18%).	Infine, quando l'analisi viene effettuata sull'intera coorte arruolata negli studi, che include anche le ragazze che hanno già acquisito l'infezione, viene stimata un'efficacia del 18%.
Versione inglese del riassunto	
This decrease is more evident if patients who have a sexual activity are also included in the analysis (efficacy of 18%).	*Finally, efficacy is estimated at 18% when the analysis is carried out in the whole cohort of patients enrolled, including women who have already acquired HPV infection.*
Scenario 1 riga 4	
si stima che circa il 50% delle donne sessualmente attive contragga un'infezione da HPV nei tre anni successivi all'inizio dell'attività sessuale.	si stima che circa il 50% delle donne sessualmente attive contragga un'infezione da HPV nei due anni successivi all'inizio dell'attività sessuale.
Scenario 2 riga 8	
Distinguere le ragazze già immuni o **con infezione** da quelle suscettibili per offrire la vaccinazione selettivamente solo a queste ultime non è oggi realizzabile	Distinguere le ragazze già immuni da quelle suscettibili per offrire la vaccinazione selettivamente solo a queste ultime non è oggi realizzabile
Conclusioni riga 10	
è necessario adeguare la formazione **dei pediatri** che vaccinano.	è necessario adeguare la formazione **dei pediatri e dei medici ed operatori dei servizi vaccinali**.
Tabella I, legenda	
GW= escrescenze Vain= neoplasia intraepiteliale genitale	GW= condilomi genitali Vain= neoplasia intraepiteliale vaginale
Tabella II, intestazione della 4ª colonna	
% (IC 95%)	Efficacia del vaccino nella clearance virale % (IC 95%).