

ROSIGLITAZONE / METFORMINA

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ROSIGLITAZONE / METFORMINA A10BD03
(AVANDAMET®)**

Presentata da

Commissione Terapeutica Provinciale Olbia

In data marzo 2008

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Nel controllo della patologia diabetica non insulino-dipendente, il trattamento con la sola metformina può non essere più sufficiente e in questo caso può essere di beneficio l'associazione di un altro principio attivo quale la rosiglitazone, allo scopo di ridurre l'insulino-resistenza e conseguentemente migliorare il compenso glicometabolico.

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il diabete di tipo II è caratterizzato dalla diminuzione della secrezione insulinica e da una ridotta sensibilità all'insulina nel fegato, nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico. Ciò rende difficile il suo trattamento, dal momento che gli agenti antidiabetici non possono interagire verso la totalità delle cause concorrenti alla malattia.

L'associazione a dose fissa di due ipoglicemizzanti orali, aventi un diverso meccanismo d'azione, ha come razionale il superamento dei diversi fattori presenti nel diabete non insulino dipendente

Il rosiglitazone appartiene alla categoria terapeutica dei tiazolidindioni, "glitazoni" che, legandosi ad un recettore nucleare chiamato PPAR γ (Recettore gamma Attivato dal Perossisoma Proliferatore) stimola la trascrizione di geni sensibili all'insulina che regolano il metabolismo glucidico e lipidico, riducendo la resistenza all'insulina stessa.

La metformina è una biguanide che riduce la produzione epatica di glucosio (mediante inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi) e aumenta la sensibilità all'insulina e la captazione del glucosio nelle cellule, in particolare nei muscoli.

In accordo con le linee-guida correnti, lo stretto controllo glicemico mirato alla riduzione del livello di emoglobina glicata (HbA1c), della glicemia a digiuno e postprandiale oltre al trattamento degli altri fattori di rischio associati (ipertensione, dislipidemia e obesità), sono misure importanti per ridurre la morbilità e la mortalità in tutti i pazienti diabetici.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSIGLITAZONE / METFORMINA

In effetti le principali LG sul diabete mellito di tipo 2 concordano nell'incoraggiare i pazienti ad effettuare il monitoraggio glicemico, non c'è concordanza sulla determinazione dei target glicemici ottimali di HbA1c,: da <6.5% (HAS), a <7); il controllo glicemico è in grado di ridurre le complicanze micro- e macrovascolari. In particolare è necessario trattare l'iperglicemia a digiuno e postprandiale precocemente e fino al raggiungimento (il più rapidamente possibile) degli obiettivi glicemici previsti dalle Linee Guida riportate nella tabella sottostante.

SOCIETÀ PROPONENTE	HBAC(%)	GLICEMIA A DIGIUNO (MG/DL)	GLICEMIA POSTPRANDIALE (MG/DL)
IDF	6,5 o meno	<110	<145
ADA	7	90-130	<180
NICE	6,5-7.5		
AACE	6,5	<110	<140
Canadian Diabetes Association	7	72-126	90-180
Veteran Administration	< 7 per i pazienti con lievi o assenti complicanze microvascolari, privi di malattie gravi e con una ragionevole aspettativa di vita; < 9% in tutti per evitare i sintomi iperglicemia		



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La American Diabetes Association (ADA) e l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno messo a punto un Documento di Consenso da impiegare come guida nella scelta del trattamento più adeguato dell'iperglicemia nei pazienti con diabete tipo 2. Secondo tale documento la metformina rappresenta (insieme allo stile di vita) il primo step della terapia farmacologica per tutti i pazienti diabetici (in particolare nei pazienti in sovrappeso/obesi), mentre i tiazolidinedioni (TZD), le sulfaniluree e l'insulina vengono indicati come farmaci di seconda scelta. Nel terzo step dell'algoritmo si raccomanda di iniziare o intensificare la terapia insulinica basale.

ROSIGLITAZONE / METFORMINA



INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La specialità è stata registrata con procedura centralizzata EMEA: 20/10/2003, aggiornamento al 12/06/06 ed è entrata in commercio in Italia il 20/10/2003.

Indicazione autorizzata

trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente in quelli sovrappeso:

- che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale;
- in pazienti in terapia orale tripla con sulfanilurea, con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice con metformina e con una sulfanilurea alla dose massima tollerata.

Classe: A, Piano Terapeutico

Posologia: la normale dose iniziale di Avandamet è di 4 mg/die di rosiglitazone più 2000 mg/die di metformina cloridrato. Il rosiglitazone può essere aumentato ad 8 mg/die dopo 8 settimane se sia necessario un maggiore controllo glicemico. La massima dose giornaliera raccomandata è di 8 mg/2000 mg.

Farmacovigilanza: specialità medicinale sottoposta a monitoraggio intensivo



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Al momento non sono disponibili RCT che abbiano valutato l'efficacia dell'associazione nei confronti di esiti clinicamente rilevanti quali la mortalità e la variazione del rischio cardiovascolare.

Due RCT, in doppio cieco, entrambi della durata di 6 mesi, hanno testato rosiglitazone (4mg e 8mg/die) più metformina (2,5g/die) rispetto alla metformina (2,5g/die) più placebo in oltre 500 diabetici adulti.

Nel primo (n=348), la terapia combinata ha ridotto l'emoglobina glicosilata dell'1%-1,2% rispetto alla sola metformina, col 28% dei pazienti trattati con 8 mg di rosiglitazone che ha raggiunto un livello uguale o inferiore al 7%. La glicemia a digiuno è anch'essa diminuita significativamente nei due gruppi rosiglitazone rispetto al gruppo metformina.

Nel secondo studio (n=116), nei pazienti trattati con l'associazione rosiglitazone/metformina, i livelli medi di emoglobina glicosilata sono diminuiti dello 0,7% (rosiglitazone 4mg) e 1,2% (rosiglitazone 8mg) contro un aumento dello 0,3% nei pazienti assegnati alla sola metformina; una riduzione significativa si è osservata anche in altri parametri biochimici (Gomez-Perez et al., 2002).

Un terzo studio randomizzato, in doppio cieco, ha valutato l'associazione fissa rosiglitazone 8mg e metformina 2g in monosomministrazione giornaliera verso la sola metformina 3g/die in 568 pazienti con diabete di tipo 2 (Bailey et al, 2005). Dopo 6 mesi, il 54% dei pazienti trattati con rosiglitazone più metformina ha raggiunto livelli

ROSIGLITAZONE / METFORMINA

di emoglobina glicosilata inferiori al 7% contro il 36% di quelli trattati con la sola metformina. L'associazione rosiglitazone/metformina ha, inoltre, ridotto la glicemia a digiuno del 18% in più rispetto alla sola metformina.

Weissman et al (2005) hanno condotto un altro studio controllato, randomizzato, in cui è stata testata l'efficacia su 766 pazienti, con diabete di tipo 2, della terapia combinata rosiglitazone (8mg/die) più metformina (1g/die) rispetto a 2g/die di metformina nel migliorare l'emoglobina glicosilata; su qs parametro l'associazione è risultata di pari efficacia rispetto al trattamento con la sola metformina mentre si è dimostrata superiore nel ridurre la glicemia a digiuno (Weissman et al, 2005).

Due studi osservazionali post-marketing hanno studiato per 6 mesi l'efficacia dell'associazione del rosiglitazone (4 mg/giorno titolato fino a 8 mg/giorno) al trattamento già esistente con metformina in 11.014 pazienti non compensati dalla monoterapia. L'associazione riduce la mediana dell'emoglobina glicata (HbA 1c) del 1.3% (8.1 vs. 6.8%; $p < 0.0001$) e la mediana della glicemia a digiuno di 47.0 mg/dl (171.0 vs. 124.0 mg/dl; $p < 0.0001$). La pressione media sistolica e diastolica è diminuita di 7 e 3 mmHg, rispettivamente ($p < 0.0001$). Anche il peso medio dei pazienti è diminuito di 1.7 kg ed è stato costante o inferiore nella maggior parte dei pazienti trattati (74.1%) (Rosak et al, 2006).

Effetti indesiderati

Negli studi di confronto, l'incidenza complessiva di eventi avversi è risultata più alta con l'associazione rosiglitazone più metformina rispetto alla metformina somministrata alle dosi massime (80,9% vs. 72,9%) (EMA-EPAR, 2005). Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono stati anemia (8,5% vs. 2,3%), edema (4,8% vs. 3,8%), ipoglicemia (2,1% vs. 1,5%) e aumento di peso (1,6% vs. 0%).

L'aggiunta di rosiglitazone al trattamento con metformina, oltre un incremento del peso (in uno studio di quasi 2 kg), ha comportato un aumento significativo anche dei valori di colesterolo HDL e LDL.

Inoltre nel 2005 la ditta produttrice ha ricevuto 28 segnalazioni di nuovi casi e di aggravamento di **edema maculare** nei pazienti in trattamento con rosiglitazone (AIFA-DDL, 2006).

Analisi sui dati di sicurezza del rosiglitazone avvenuta dopo la sua commercializzazione

Esiti cardiovascolari

Diverse metanalisi sono state effettuate sulla sicurezza dei glitazoni, in particolare del rosiglitazone, dopo il 2006, quando la FDA ha pubblicato il warnig sulla possibile associazione tra eventi ischemici cardiaci e rosiglitazone (aprile 2006). La prima metanalisi condotta dalla ditta produttrice GSK, i cui dati sono stati forniti alla FDA nell'agosto del 2006, mostrava che al rosiglitazone era associato un **aumento del rischio di eventi ischemici del miocardio** (HR: 1,31; IC 95% 1,01-1,70).

A maggio 2007 è stata pubblicata una metanalisi di 42 RCT della durata di almeno 6 mesi, su 15.560 pazienti, trattati con rosiglitazone vs altri farmaci, (ipoglicemizzanti, insulina) o placebo, mettendo in luce un **aumento** statisticamente significativo del rischio di **infarto miocardio** (OR= 1,43; CI 95% 1,03-1,98) e ad un aumento

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSIGLITAZIONE / METFORMINA

(anche se non statisticamente significativo) **della mortalità** per cause cardiovascolari (OR= 1,64; CI95% 0,98-2,74) nei pazienti trattati con rosiglitazone.(Nissen)

A settembre 2007 è stata pubblicata un'altra metanalisi che ha incluso 4 RCT di confronto fra rosiglitazone verso terapia di controllo, con follow up più lungo (compreso fra 1 e 4 anni), per un totale di 14.291 pazienti con diabete mellito di tipo 2, di età media di 57 anni. La metanalisi ha confermato un **aumento del rischio di IMA del 42% in più nel gruppo rosiglitazone**. (RR= 1.42 CI95% 1.06-1.91). Ha mostrato anche **un aumento del rischio per insufficienza cardiaca** RR = 2.09 (CI 95% 1.52-2.88). Non è stato evidenziato invece un aumento di mortalità cardiovascolare.

A settembre 2007 è stata pubblicata un'ulteriore metanalisi che ha valutato gli effetti dei glitazoni, (rosiglitazone e pioglitazone), sulla incidenza di insufficienza cardiaca e di mortalità cardiovascolare in pazienti con prediabete e diabete di tipo 2. La revisione ha incluso 7 studi, con follow-up compreso tra 1 e 4 anni, di cui 5 relativi a rosiglitazone e 2 a pioglitazone. Gli studi inclusi per il rosiglitazone sono gli stessi inclusi nella Metanalisi di Sing et al, più un altro RCT. La combinazione dei risultati degli studi sull'esito mortalità cardiovascolare non ha mostrato un aumento del rischio, ha confermato invece un **aumentato rischio di scompenso cardiaco** associato all'uso di entrambi i glitazoni RR 1.72 (CI 95% 1.21-2.42) e del rosiglitazone da solo RR 2.18 (CI 95% 1.44-3.32).

Edemi

Una revisione sistematica Cochrane che ha incluso 18 RCT eseguiti su pazienti in terapia con rosiglitazone, con un follow up mediano di 26 settimane ha valutato gli effetti di questo farmaco in pazienti con diabete mellito di tipo 2. Fra gli studi inclusi, 9 RCT fornivano dati di sicurezza sulla comparsa di edema, gli studi avevano una durata maggiore ai 2 anni, le informazioni erano relative a 4739 pazienti. La combinazione dei risultati ha mostrato un **incremento del rischio di edemi**, OR= 2.27 (CI 95% 1.83 - 2.81).

Fratture

L'FDA (Food and Drug Administration) ha emesso un Alert, sulla base dei dati emersi dello studio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial - 2006), che ha arruolato 4360 pazienti. L'end point primario dello studio era rappresentato dal controllo glicemico. I pazienti sono stati randomizzati alla monoterapia con: Rosiglitazone, Metformina o Gliburide. Sebbene il rosiglitazone sia risultato più efficace sul controllo glicemico, le donne trattate con questo farmaco sono state soggette in misura maggiore a fratture a livello dell'omero, della mano e del piede. Non è stato invece osservato alcun aumento delle fratture all'anca e alla colonna vertebrale, che sono comuni localizzazioni delle fratture osteoporotiche. Si è osservato inoltre un aumento significativo di tutte le fratture nel gruppo rosiglitazone (1.6 % rispetto al gruppo in terapia con metformina).

L'aumentato rischio di fratture è stato osservato anche in alcuni studi caso-controllo, in particolare in uno studio (Meier 2008) l'utilizzo di tiazolidindioni è stato associato ad un aumentato rischio di fratture (prevalentemente anca e polso), il rischio di frattura è risultato maggiore per i pazienti trattati con rosiglitazone, per circa 12-18 mesi, rispetto ai controlli OR= 2.38 (95%CI 1.39-4.09)

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSIGLITAZONE / METFORMINA

Sulla base dei risultati delle metanalisi sopra descritte nel gennaio 2008 l'EMA ha raccomandato l'aggiornamento della scheda tecnica dei medicinali antidiabetici contenenti rosiglitazone (che già conteneva la controindicazione per i pazienti con una storia di scompenso cardiaco) chiedendo l'aggiunta di nuove avvertenze:

- l'uso del rosiglitazone nei pazienti **con cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica non è raccomandato.**
- l'uso del rosiglitazone in **pazienti con sindrome coronarica acuta, quale angina o infarto del miocardio è controindicato poiché il medicinale non è stato valutato in studi clinici controllati in questo specifico gruppo di pazienti.**

Nell'ottobre 2008 L' American Diabetes Association (ADA) e l' European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno pubblicato un aggiornamento all'algoritmo di prescrizione degli ipoglicemizzanti già pubblicato nel 2006 sul primo trattamento del diabete tipo 2 in cui scompare la raccomandazione all'utilizzo del rosiglitazone e si afferma che nonostante le metanalisi prodotte non sono ad oggi conclusive rispetto al potenziale rischio cardiovascolare del rosiglitazone il gruppo di consenso che ha aggiornato il documento esprime una raccomandazione contro l'uso di tale farmaco.

Nel corso del 2008 è stato pubblicato lo studio **ACCORD** (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), un RCT in aperto finanziato dal *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), che ha incluso 10.251 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e da malattia cardiovascolare o portatori di altri fattori di rischio cardiovascolare.

In particolare sono stati inclusi nello studio pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, con una HbA1c di almeno 7,5%, di età compresa tra 40 e 79 anni affetti da malattia cardiovascolare, oppure di età compresa tra 55 e 79 anni con altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare (evidenza anatomica di aterosclerosi, albuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra, o almeno altri due fattori di rischio).

Obiettivo dello studio era quello di valutare se una **terapia intensiva** mirata a raggiungere valori normali (<6.0%) di emoglobina glicosilata (HbA1c) avrebbe ridotto la frequenza di eventi cardiovascolari rispetto a una **terapia standard**, mirata a ottenere valori meno stringenti di HbA1c.

Sono stati reclutati 10.251 pazienti, randomizzati a ricevere un regime terapeutico intensivo (5128 paz.), mirato a ottenere valori normali di HbA1c (<6,0%), oppure a ricevere un regime terapeutico convenzionale (5123 paz.), mirato a ottenere valori di HbA1c compresi tra 7,0% e 9,0%. Il protocollo non prevedeva restrizioni sulla scelta dei farmaci ipoglicemizzanti da utilizzare per raggiungere i target glicemici prestabiliti.

Lo studio prevedeva inoltre un confronto fra una terapia antiipertensiva intensiva (target pressorio sistolico <120 mmHg) o standard (target pressorio sistolico <140 mmHg), per il quale sono stati randomizzati 4.733 e un confronto fra fenofibrato o placebo per il quale sono stati randomizzati altri 5.518 pazienti in terapia ipocolesterolemizzante con una statina.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSIGLITAZIONE / METFORMINA

L'indicatore di esito primario composito era il verificarsi di un primo infarto miocardico o ictus non fatali, oppure il decesso per causa cardiovascolare. La morte da qualsiasi causa era uno degli indicatori di esito secondari.

Dopo aver reclutato 10.251 pazienti (terapia intensiva N=5128, terapia convenzionale N=5123) seguiti per un follow up medio di 3,5 anni, il *Data and Safety Monitoring Committee* ha deciso di interrompere prematuramente lo studio in quanto l'eccesso di mortalità da qualsiasi causa registrato nel gruppo sottoposto a terapia intensiva rispetto al gruppo con terapia convenzionale superava ogni possibile beneficio: ogni 95 pazienti trattati per 3,5 anni con terapia intensiva si osservava un decesso in più rispetto ai pazienti trattati con terapia standard.

Il 35% dei pazienti inclusi avevano una anamnesi positiva per eventi cardiovascolari. Il valore medio di HbA1c all'ingresso era di 8,1%.

L'incremento di mortalità da qualsiasi causa nel gruppo sottoposto a terapia intensiva (incremento assoluto di rischio: 1,0%; HR= 1,22; IC 95% 1,01-1,46; P=0,04) si associava a un incremento di rischio di morte per causa cardiovascolare (incremento assoluto di rischio: 0,8%; HR= 1,35; IC 95% 1,04-1,76; P=0,02), mentre non era associato a differenze statisticamente significative rispetto all'outcome primario (terapia convenzionale N=371 eventi, terapia intensiva N=352 eventi; HR= 0,9; IC 95% 0,78-1,04).

I target glicemici medi raggiunti erano di 6,4% nel gruppo in trattamento intensivo e 7,5% in quello sottoposto a trattamento convenzionale. Gli ipoglicemizzanti orali maggiormente utilizzati tra i pazienti sottoposti a terapia intensiva erano rappresentati da metformina (94,7%) e tiazolidinedioni (91,7%), mentre tra quelli sottoposti a terapia standard erano metformina (86,9%) e secretagoghi (73,8%)

E' da sottolineare che lo studio non prevedeva limitazioni nei farmaci per il controllo della glicemia e si nota un utilizzo globalmente più massiccio di farmaci (probabilmente in relazione ai valori mediamente peggiori di alcuni parametri alla *baseline*, in primo luogo HbA1c e BMI), e un maggior utilizzo in entrambi i bracci di metformina (94,7% terapia intensiva e 86,9% terapia standard) **mentre i tiazolidinedioni sono stati usati nella quasi totalità dei pazienti del braccio terapia intensiva (91,7%) e nel 58,3% dei pazienti del braccio terapia standard.**



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

L'associazione precostituita rosiglitazone + metformina presenta un profilo di bioequivalenza rispetto alle formulazioni dei due principi attivi dissociate.

Tuttavia l'associazione è stata valutata solo in termini di diminuzione dell'emoglobina glicosilata e dei valori di glicemia a digiuno, mentre obiettivi più importanti, come la riduzione del rischio cardiovascolare, non sono stati presi in considerazione. Inoltre, gli studi hanno avuto durata troppo breve per riuscire a valutare un trattamento cronico, necessario per il diabete.

Attualmente un'associazione dei principi attivi presenti nella formulazione in esame rappresenta uno step inevitabile quando il controllo dei parametri clinici non risulta più soddisfacente.

ROSIGLITAZONE / METFORMINA



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La adesione alla terapia dei pazienti potrebbe risultare incrementata dal fatto che risulta necessario un numero inferiore di somministrazioni, rispetto all'assunzione dei due farmaci separatamente

Costo

Il costo della terapia dell'associazione fissa rosiglitazone/metformina risulta inferiore a quello dei due farmaci in confezioni distinte essendo pari al costo del solo rosiglitazone.

Espressione circa l'inserimento in PTR : ☐ ☒ ☐ ☐

= proposta di inserimento **non accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Negli ultimi tempi sono state pubblicate una serie di metanalisi che hanno prodotto una ampia discussione sulle principali riviste internazionali per il forte sospetto di aumento dei casi di infarto nei pazienti in trattamento con rosiglitazone, e sono state via via imposte limitazioni nel loro uso da parte delle agenzie regolatorie. Bisogna inoltre considerare che lo scopo di tali terapie non dovrebbe essere la sola riduzione della glicemia, ma bensì degli eventi cardiovascolari invece che aumentarli. Per questo motivo è stata recentemente introdotta dall'EMA la controindicazione nei pazienti con cardiopatia ischemica.

La Commissione pertanto in attesa di rivalutare l'intera classe dei glitazoni decide di non introdurre l'associazione.

ROSIGLITAZONE / METFORMINA

BIBLIOGRAFIA

1. *Avandamet*. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Fonseca V et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1695-702.
3. Gomez-Perez FJ et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:127-34.
4. Bailey CJ et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27:1548-61.
5. Weissman P et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:2029-35.
6. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR) -*Avandamet*- Scientific Discussion. 30/05/2005; 17 pages.
7. Hartung DM et al. Risk of hospitalization for heart failure associated with thiazolidinedione therapy: a Medicaid claims-based case-control study. *Pharmacotherapy* 2005; 101:1329-36.
8. AIFA. Dear Doctor Letter. Gennaio 2006.
9. DOC.REF.EMEA/484277/2007-COMUNICATO STAMPA EMEA.
10. [http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/pagine/D4235F4AD221D398C12572E5002F1B2E?](http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/pagine/D4235F4AD221D398C12572E5002F1B2E?OpenDocument) OpenDocument.
11. Rosak C. et al, [Int J Clin Pract.](#) 2006 Sep;60(9):1040-7;
12. Sing et al. – *JAMA* 2007;
13. Lago et al. – *Lancet* 2007.