



Newsletter numero 50 del 15.01.2010

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

- **La verità su oseltamivir? Una corretta valutazione dipende dai dati a disposizione**
 - **Inibitori della neuraminidasi per la prevenzione ed il trattamento dell'influenza in adulti sani: revisione sistematica e metanalisi Cochrane**
 - **I retroscena della revisione Cochrane**
 - **FDA ed EMEA: due atteggiamenti diversi**
 - **La revisione degli studi osservazionali commissionata dal BMJ**
 - **Accessibilità dei dati e credibilità degli autori**
- **Trial sul vaccino monovalente-MF59 adiuvato per l'influenza A (H1N1)**
- **Rischio cardiovascolare e mortalità da tutte le cause in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con antidiabetici orali: studio retrospettivo di coorte su un database di medicina generale del Regno Unito**
- **Insufficienza epatica associata all'uso di rosiglitazone o di pioglitazone: un case-series**
- **Dabigatran versus warfarin nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto: lo studio RE-COVER**
- **Rischio di sanguinamento in pazienti affetti da infarto miocardico acuto trattati con differenti combinazioni di aspirina, clopidogrel, antagonisti della vitamina K in Danimarca: analisi retrospettiva dei dati contenuti nei registri nazionali**
- **Uso di antidepressivi e rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare in donne in post-menopausa nell'ambito dello studio Women's Health Initiative**
- **Trattamento del dolore, sicurezza dei farmaci ed FDA- Un equilibrio difficile**

La verità su oseltamivir? Una corretta valutazione dipende dai dati a disposizione

A cura delle Dott.sse Maria Antonietta Catania e Paola Cutroneo

Il 12 dicembre 2009 il BMJ ha pubblicato una serie di articoli su oseltamivir secondo cui, alla luce delle evidenze disponibili, non è possibile affermare con certezza la capacità di questo farmaco di ridurre le complicanze dell'influenza a livello delle basse vie respiratorie in soggetti sani.

Gli articoli pubblicati comprendono l'aggiornamento della revisione sistematica Cochrane (precedente versione: Jefferson T et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD001265), un'inchiesta nata dalla collaborazione tra BMJ e Channel 4 News, divisione giornalistica della rete televisiva britannica Channel 4 ed una revisione di studi osservazionali, oltre agli editoriali ed agli interventi della Roche, ditta produttrice di oseltamivir.

Questi articoli riguardano solo soggetti adulti sani che hanno contratto l'influenza, mentre continuano a scarseggiare le informazioni sui soggetti ad alto rischio di complicazioni (donne in gravidanza, bambini <5 anni, pazienti con comorbidità).

Al di là del caso specifico, questi articoli puntano il dito sulla quantità e sulla qualità delle informazioni su efficacia e sicurezza dei farmaci, spesso proprietà esclusiva delle ditte farmaceutiche (nel caso dell'oseltamivir la Roche), che decidono quali dati diffondere e quali destinare solo ad un uso interno. Sarebbe invece opportuno, in un'ottica di trasparenza, rendere disponibili i dati individuali dei pazienti coinvolti nei trial perché si possa effettuare una rigorosa valutazione scientifica.

Inibitori della neuraminidasi per la prevenzione ed il trattamento dell'influenza in adulti sani: revisione sistematica e metanalisi Cochrane

Jefferson T et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b5106. doi: 10.1136/bmj.b5106.

Gli inibitori della neuraminidasi comprendono zanamivir in formulazione nebulizzata (Relenza®; Glaxo Wellcome), oseltamivir orale (Tamiflu®; Gilead Sciences e F. Hoffman La Roche) ed altri farmaci in via di sviluppo per uso parenterale o a lunga durata d'azione.

Sebbene siano state pubblicate svariate revisioni sistematiche sulla loro efficacia, nessuna ha mai valutato in modo sistematico i dati sui potenziali rischi associati al loro uso. La revisione Cochrane del 2005 sulle evidenze di efficacia dell'oseltamivir sulle complicanze influenzali delle basse vie respiratorie è stata criticata da un pediatra giapponese, il Dott. Keiji Hayashi, soprattutto perché aveva incluso una metanalisi (*Kaiser et al. Arch Intern Med* 2003;63:1667-72) sui risultati di 10 studi clinici, di cui di solo 2 risultavano pubblicati. Le informazioni disponibili, quindi, erano insufficienti per validare i metodi, l'attendibilità e l'applicabilità degli altri 8 studi.

L'aggiornamento della revisione, tenendo conto dei dubbi avanzati dal pediatra giapponese, ha valutato l'efficacia degli inibitori della neuraminidasi su prevenzione e trattamento dei sintomi influenzali, trasmissione del virus e complicanze influenzali in adulti sani e la frequenza degli eventi avversi.

La precedente revisione Cochrane aveva rilevato degli effetti positivi degli inibitori della neuraminidasi su tutti questi esiti ed aveva evidenziato solo eventi avversi di tipo gastrointestinale.

La ricerca precedente è stata aggiornata selezionando gli studi randomizzati o quasi-randomizzati che avevano confrontato oseltamivir o zanamivir con un gruppo controllo (placebo, altri antivirali, nessun intervento oppure altri schemi di dosaggio degli stessi farmaci) sull'influenza o malattia simil-influenzale in persone sane. Gli studi sperimentali dovevano includere $\geq 75\%$ di pazienti tra 14 e 60 anni (con esclusione di pazienti più anziani ad alto rischio di complicanze).

Le complicanze dell'influenza erano rappresentate da un outcome composito di polmonite, bronchite, sinusite e otite media che richiedevano una terapia antibiotica in soggetti con influenza confermata in laboratorio. Non è stato possibile sottoporre a metanalisi lo stesso outcome riportato da Kaiser et al. perché i dati specifici riportati nei singoli studi non erano disponibili. L'analisi di sensibilità ha quindi escluso gli 8 studi non pubblicati del lavoro di Kaiser.

Per quanto riguarda la sicurezza, sono stati analizzati tutti i dati in possesso della FDA sia su oseltamivir che su zanamivir.

Le misure di esito principali della revisione sistematica erano la durata e l'incidenza dei sintomi, l'incidenza delle infezioni delle basse vie respiratorie o loro indicatori e gli eventi avversi.

Nella revisione sono stati inclusi 20 trial per un totale di 19 pubblicazioni: 4 sulla profilassi, 12 sul trattamento e 4 sulla profilassi post-esposizione. Sulla base della revisione della qualità delle evidenze, soltanto 5 trial (1 sulla profilassi e 4 sul trattamento) sono stati giudicati adeguati secondo i metodi della Cochrane Collaboration. La maggior parte degli studi era a rischio di bias a causa delle carenze nella descrizione dei metodi, dei soggetti persi al follow-up e della cecità.

I tentativi di recuperare le informazioni mancanti non hanno avuto buon esito. Sebbene tre dei primi cinque autori degli studi sull'oseltamivir avessero risposto alla richiesta di chiarimenti, nessuno era in possesso dei dati originali e tutti rimandavano alla ditta produttrice (Roche). La Roche non è stata in grado di fornire le informazioni richieste senza porre delle condizioni e non in tempo utile per l'aggiornamento della revisione. La metanalisi di Kaiser et al, quindi, è stata esclusa per la mancanza di informazioni sul numero dei soggetti sani che in ogni studio presentavano complicanze (alcuni studi comprendevano popolazioni miste di pazienti sani e con comorbidità).

Profilassi

Nessuno studio ha rispettato completamente i criteri di inclusione della revisione. Due studi hanno confrontato zanamivir 10 mg/die per via inalatoria vs placebo (697 adulti trattati vs 602 del gruppo placebo per un follow-up di 22 giorni) e altri due oseltamivir per os 75 mg/die vs placebo (675 adulti trattati vs 413 del gruppo placebo per un follow-up di 49 giorni).

Le evidenze non sono state sufficienti a supportare o a confutare l'effetto degli inibitori della neuraminidasi sulla profilassi della malattia simil-influenzale: Risk Ratio (RR) 1,28 (IC 95% 0,45-3,66) per oseltamivir e 1,51 (0,77-2,95) per zanamivir. Nessuno dei due proteggeva contro l'influenza asintomatica.

L'oseltamivir 75 mg/die ha ridotto la probabilità di comparsa dell'influenza sintomatica confermata dai test di laboratorio (RR 0,39; IC 95% 0,18-0,85) così come alla dose di 150 mg/die (RR 0,27; 0,11-0,67). I dati corrispondenti per lo zanamivir 10 mg/die sono stati RR 0,38; 0,17-0,85.

Profilassi post-esposizione

La profilassi antinfluenzale post-esposizione si riferisce all'efficacia dei farmaci antivirali in persone esposte al virus prima che si manifestino i sintomi. Due trial sullo zanamivir hanno riportato una protezione significativa verso i familiari (RR 0,19 e 0,2) e altri due sull'oseltamivir hanno mostrato risultati sovrapponibili (RR 0,16 e 0,42).

Trattamento

Gli studi inclusi sono stati otto per lo zanamivir e cinque per l'oseltamivir. I valori di Hazard Ratios relativi al tempo di riduzione dei sintomi influenzali hanno dimostrato un effetto favorevole del trattamento: 1,20 (1,06-1,35) per l'oseltamivir e 1,24 (1,13-1,36) per lo zanamivir se assunti entro 48 ore dall'inizio dei sintomi.

I dati sull'efficacia clinica dell'oseltamivir sulle complicanze respiratorie, come detto, provenivano da un unico studio (Kaiser et al) che è stato escluso dalla revisione. I dati che rimanevano non hanno dimostrato alcun beneficio di oseltamivir sulle complicanze influenzali delle basse vie respiratorie (RR 0,55; 0,22-1,35).

Al fine di valutare la sicurezza degli inibitori della neuraminidasi, sono stati esaminati gli studi clinici e le due banche dati di farmacovigilanza della FDA e dell'autorità regolatoria giapponese. Dall'analisi dei trial clinici è stato evidenziato un solo evento avverso grave, la neutropenia, e nessun evento di tipo neuropsichiatrico. L'oseltamivir ha determinato nausea (OR 1,79, 1,1-2,93), soprattutto alla dose di 150 mg/die (OR 2,29; 1,34-3,92). Nessun evento avverso è stato associato in maniera statisticamente significativa allo zanamivir. Da due studi retrospettivi di sicurezza comparativa relativi all'oseltamivir, si evidenziava un'incidenza di eventi neuropsichiatrici pari a 20-27/1000 adulti a 14 giorni e 30-40/1000 adulti a 30 giorni. Negli studi prospettici l'incidenza di eventi neuropsichiatrici era dello 0,5%.

I report di eventi avversi inclusi nei database della FDA, provenienti da tutto il mondo e raccolti nel periodo dicembre 1999-luglio 2009, erano 2275 per oseltamivir e 453 per zanamivir ma, sfortunatamente, non comprendevano informazioni né sul paese di provenienza né sulla latenza degli eventi. Maggiori informazioni, almeno sul paese di provenienza, erano contenute nei 1205 eventi avversi relativi al periodo luglio 2005-marzo 2009, la maggior parte dei quali (56,5%) proveniva dal Giappone seguito dagli USA (32,4%). Il 92% delle segnalazioni era relativo all'oseltamivir, con una gran maggioranza di soggetti di età <20 anni.

Le evidenze su eventi avversi più rari erano piuttosto scarse o affette dal fenomeno della sottosegnalazione.

Il database in possesso della Roche conteneva 2466 reazioni avverse neuropsichiatriche relative ad oseltamivir, raccolte nel periodo 1999-15 settembre 2009.

I dati suggeriscono che gli inibitori della neuraminidasi sono efficaci nella riduzione dei sintomi influenzali negli adulti sani. Le evidenze comunque mostrano dei benefici solo modesti: la riduzione della durata della malattia di circa 1 giorno.

Gli inibitori della neuraminidasi riducono la probabilità dei pazienti esposti di contrarre i sintomi dell'influenza confermata da test di laboratorio, ma non della sindrome simil-influenzale.

Questi farmaci dovrebbero essere considerati come un trattamento solo opzionale dell'influenza stagionale.

La carenza di dati di buona qualità ha indebolito le conclusioni della revisione precedente sull'efficacia dell'oseltamivir nella prevenzione delle complicanze influenzali delle basse vie respiratorie. Le evidenze relative alle reazioni avverse gravi sono limitate.

Per dissipare tali incertezze, sarebbe necessario eseguire nuovi trial randomizzati indipendenti.

I retroscena della revisione Cochrane

Doshi P. Neuraminidase inhibitors--the story behind the Cochrane review. *BMJ*. 2009;339:b5164. doi: 10.1136/bmj.b5164.

Le revisioni sistematiche sono disegnate per sintetizzare le evidenze scientifiche più attendibili sugli effetti di un determinato intervento. Per tale ragione, a seguito della comparsa dell'influenza A/H1N1 nell'aprile 2009, l'istituto di ricerca britannico *UK NHS National Institute of Health Research* ha commissionato alla Cochrane un aggiornamento della revisione sistematica sugli inibitori della neuraminidasi in adulti sani.

Il coordinatore della revisione, Tom Jefferson, dichiarava di non aspettarsi nuovi elementi che modificassero la precedente valutazione sulla efficacia clinica ma piuttosto nuovi dati sulla sicurezza.

Due giorni dopo, il pediatra giapponese Dr. Hayashi, ha inviato un commento alla Cochrane Collaboration in cui criticava la revisione precedente. In particolare, Hayashi puntualizzava che le conclusioni sull'efficacia dell'oseltamivir nel ridurre le complicanze respiratorie gravi dell'influenza, quali la polmonite, si basavano sui risultati di un singolo studio (*Kaiser et al. Arch*

Intern Med 2003;63:1667-72). La metanalisi di Kaiser et al includeva a sua volta 10 trial finanziati dall'industria eseguiti a partire dalla fine degli anni '90, di cui soltanto 2 erano stati pubblicati su riviste specialistiche. Gli 8 studi rimanenti apparentemente non erano mai stati pubblicati o erano stati pubblicati solo in forma di abstract. Hayashi suggeriva che i trial non pubblicati erano essenziali al fine di dimostrare la capacità dell'oseltamivir di ridurre le complicanze delle basse vie respiratorie.

A seguito di queste osservazioni, gli autori della revisione hanno tentato di verificare i dati originali, ma nel farlo hanno individuato una serie di incoerenze.

La posizione della Roche risultava contraddittoria rispetto ai risultati della metanalisi di Kaiser et al e della revisione Cochrane. La ditta dichiarava, infatti, sul sito del Tamiflu® (tamiflu.com), visibile solo negli Stati Uniti, che non era stato ancora dimostrato se l'oseltamivir fosse efficace nella riduzione delle complicanze respiratorie e che l'unica indicazione d'uso del farmaco era l'influenza, escludendo quindi la malattia simil-influenzale. Sul sito della Roche (roche.com), visibile in tutto il mondo, invece veniva dichiarato che il Tamiflu® riduceva del 67% le complicanze respiratorie.

I dati riguardanti la sicurezza erano altrettanto incoerenti, in quanto i report di eventi avversi inseriti nel database mondiale della Roche erano molti di più rispetto a quelli nella banca dati della FDA.

A fronte del commento di Hayashi che metteva in dubbio la veridicità dei dati provenienti dai trial non pubblicati sponsorizzati dall'industria, è stato quindi necessario richiedere i dati originali della metanalisi di Kaiser et al. Nell'agosto 2009, Jefferson ha scritto agli autori della metanalisi, i quali hanno risposto di non avere più i dati originali che erano in possesso della Roche. Nel mese di settembre, Jefferson ha richiesto i dati direttamente alla ditta produttrice che tuttavia ha imposto delle condizioni, cioè la firma di un contratto confidenziale da non rendere noto. Jefferson non ha acconsentito a firmare il contratto. In seguito, la ditta ha inviato degli estratti dei report relativi ai trial che, però, si sono rivelati insufficienti per verificare gli effetti sulle complicanze respiratorie.

A fronte di ciò, quindi, le conclusioni delle precedenti revisioni Cochrane non erano più valide, in quanto si basavano sulla implicita assunzione della veridicità di dati che, sebbene non pubblicati, avrebbero dovuto poter essere verificati.

Se l'oseltamivir non risultasse più efficace del placebo nella riduzione delle complicanze influenzali o nella malattia simil-influenzale, allora la capacità del farmaco nel trattare i sintomi influenzali sarebbe sovrapponibile a quella di un antinfiammatorio, come l'aspirina. L'unico modo per stabilire i benefici relativi di questi farmaci sarebbe quello di eseguire dei trial testa a testa su oseltamivir versus aspirina o paracetamolo (nei bambini).

Citando la pubblicazione di Kaiser et al, le autorità regolatorie internazionali hanno emanato delle raccomandazioni sull'uso di oseltamivir al fine di ridurre il rischio di ospedalizzazione o di polmonite.

La prescrizione di massa di un farmaco comporta della gravi responsabilità. Di conseguenza, le evidenze relative a farmaci importanti per la sanità pubblica dovrebbero essere di qualità molto elevata, disponibili al pubblico e ad analisi indipendenti. Sarebbe quindi auspicabile che le autorità regolatorie in questi casi avessero accesso diretto ai dati primari di ricerca ed investissero le risorse al fine di valutare in maniera indipendente l'efficacia e la sicurezza di farmaci di interesse sanitario.

FDA ed EMEA: due atteggiamenti diversi

Cohen D. Complications. Tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 2009; 339: 1342-7.

Nella scheda tecnica approvata dall'EMA nel 2009 si legge che oseltamivir riduce il rischio di complicanze respiratorie, mentre in quella approvata nel 2008 dalla FDA si specifica che oseltamivir non si è dimostrato in grado di prevenire le gravi complicanze batteriche.

Alla richiesta di chiarimenti, il portavoce della FDA ha dichiarato che i trial clinici condotti su diverse popolazioni non sono stati capaci, per quanto relativamente ampi, di dimostrare differenze

significative in termini di ricoveri, complicanze o mortalità nei pazienti trattati con oseltamivir o placebo, forse a causa della rarità di questi eventi. Dall'EMA non è pervenuta nessuna risposta.

La revisione degli studi osservazionali commissionata dal BMJ

Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults? *BMJ* 2009; 339: 1352-4.

Tra gli estratti dei report forniti dalla Roche, poi rivelatesi incompleti, vi erano anche 9 studi osservazionali che hanno coinvolto 529.122 pazienti, 190.817 dei quali trattati con oseltamivir nel periodo 1999-2007.

I gruppi esaminati erano molto eterogenei sia per età (bambini, bambini ≥ 13 anni, adulti, soggetti ≤ 65 anni) che per comorbidità (bambini con terapie croniche, adulti diabetici, adulti cardiopatici), includendo quindi pazienti non previsti nell'aggiornamento dalla metanalisi Cochrane condotta su adulti sani.

Lo sviluppo di polmonite o di altre dirette complicanze dell'influenza era l'outcome principale in tutti gli studi, ad eccezione di due (uno sul rischio di stroke o di attacco ischemico transitorio ed uno sugli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti cardiopatici).

In molti studi gli outcome sono stati riportati in maniera non esaustiva ed i protocolli non sono stati ben descritti. Tutti gli studi avevano specifici criteri di inclusione, portando quindi ad escludere un'ampia parte di popolazione. In particolare, non sono stati coinvolti soggetti trattati con antivirali diversi da oseltamivir o trattati con oseltamivir dopo più di 1-2 giorni dalla diagnosi di influenza.

In alcuni studi, sono state osservate differenze significative nelle caratteristiche al basale tra i gruppi trattati con oseltamivir ed i controlli, facendo ipotizzare che i pazienti a maggior rischio fossero stati inseriti nei gruppi di controllo. Uno studio non riportava descrizioni dettagliate delle comorbidità (come polmonite, BPCO, asma e diabete) mentre un altro non ha individuato precedenti malattie respiratorie. Sono state inoltre osservate significative differenze nella localizzazione geografica e nell'atteggiamento prescrittivo, laddove questi dati sono stati forniti.

Tutti gli studi hanno utilizzato modelli multivariati per aggiustare i fattori di confondimento noti. I risultati delle analisi multivariate erano ampiamente in linea con quelli riportati nei trial randomizzati.

Per i partecipanti con diagnosi clinica di influenza, il NNT stimato per evitare una diagnosi di polmonite era sempre superiore a 100, potendo anche arrivare a 1000. Solo uno studio ha valutato l'aspetto della sicurezza, omissione importante dato l'ampio utilizzo di oseltamivir.

Sebbene di qualità variabile, gli studi indicavano la capacità di oseltamivir di ridurre l'incidenza di polmonite e di altre conseguenze dell'influenza in adulti sani. Tuttavia, tali eventi erano rari e quindi per la maggior parte degli adulti sani il trattamento con oseltamivir non è risultato clinicamente rilevante.

L'effetto stimato degli antivirali nei pazienti cardiopatici è stato sostanziale e le differenze nelle percentuali di decesso e di morbidità grave potrebbero essere clinicamente importanti, ma i pazienti trattati con oseltamivir erano più giovani e quindi a minor rischio.

La generalizzabilità dei risultati di questi studi potrebbe essere limitata: sono stati condotti tutti negli Stati Uniti dove è più probabile che soggetti sani (che tendono ad avere una prognosi migliore e ad adottare un comportamento più positivo nei confronti della loro salute) ricevano una prescrizione per un farmaco antivirale. Inoltre restringere il campo ai pazienti che hanno ricevuto oseltamivir entro un giorno circa dalla diagnosi di influenza e fare un confronto con soggetti che non hanno assunto antivirali tende ad enfatizzare i risultati.

Questa revisione sugli studi osservazionali suggerisce che l'oseltamivir può ridurre il rischio di polmonite in pazienti sani che hanno contratto l'influenza, ma il beneficio in termini assoluti è scarso, senza peraltro tener conto del profilo della sicurezza del farmaco.

Il potenziale bias di questa revisione consiste nel fatto che tutti gli studi valutati sono stati forniti dalla ditta produttrice di oseltamivir.

Altri studi osservazionali suggeriscono che un intervento precoce con antivirali per l'influenza può essere utile per alcuni pazienti ad alto rischio e potrebbe migliorare il tasso di sopravvivenza, ma questi studi non sono privi di fattori di confondimento.

Accessibilità dei dati e credibilità degli autori

Cohen D. Complications. Tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 2009; 339: 1342-7.

Godlee F. We want raw data, now. *BMJ* 2009;339:b5405.

Godlee F, Clarke M. Why don't we have all the evidence on oseltamivir? *BMJ* 2009; 339: 1321-2.

Dall'esame di questa vicenda viene naturale chiedersi come mai molti trial non siano stati ancora pubblicati e non siano di facile accesso. In riferimento alla metanalisi di Kaiser et al. esclusa dalla revisione sistematica Cochrane, la Roche ha dichiarato di non aver pubblicato 8 trial su 10 perché aggiungevano poche informazioni nuove e probabilmente non sarebbero stati accettati per la pubblicazione su riviste autorevoli. Del resto, in passato la politica aziendale non prevedeva la pubblicazione di tutti i dati disponibili.

Viene però da chiedersi perché il trial più ampio inserito nel lavoro di Kaiser non sia stato pubblicato in estenso e chi ne sia stato l'autore. Questo trial ha coinvolto 1447 soggetti di 13-80 anni, arruolati negli Stati Uniti tra il dicembre 1998 ed il febbraio 1999. Nell'analisi di Kaiser, viene indicato come unico autore il Prof. Treanor e lo studio viene identificato con la sigla M76001.

Ad esplicita domanda sul perché questo studio non fosse stato pubblicato, Treanor ha risposto che il solo ampio trial su oseltamivir a cui abbia mai partecipato è quello pubblicato su *JAMA* e che lo studio cui il *BMJ* faceva riferimento era probabilmente un poster in cui si utilizzavano i dati del trial originale, con una particolare attenzione alla percentuale di complicanze minori come la bronchite, negando un qualsiasi coinvolgimento nello studio M76001.

Ma i dubbi sugli autori coinvolti non riguardano solo il Prof. Treanor: infatti, nel materiale inviato dalla Roche a Jefferson, i nomi indicati nei trial non corrispondevano a quelli dei lavori pubblicati su *JAMA* e *Lancet*. Tuttavia, i Proff. Nicholson e Treanor soddisfacevano i criteri per la paternità di questi lavori secondo le International Committee of Medical Journal Editor guidelines: entrambi infatti hanno offerto un sostanziale contributo allo studio, sono stati coinvolti nella stesura o nella revisione del manoscritto e ne hanno approvato l'invio alla pubblicazione.

È stato allora chiesto agli autori principali ed alla Roche quale sia stato l'effettivo contributo delle persone elencate nei diversi documenti.

La Roche ha risposto spiegando che i documenti inviati alle autorità regolatorie sono firmati da suoi dipendenti, mentre altri autori sono responsabili della stesura dei lavori pubblicati. Rimaneva comunque poco chiaro chi fosse responsabile in ultima analisi dei trial e dei relativi dati.

A complicare ulteriormente la situazione, è stata l'ammissione di 2 ex-dipendenti della Adis International di aver lavorato come ghostwriters scrivendo articoli originali, editoriali e lettere su diversi farmaci, tra cui l'oseltamivir. Tra i lavori frutto di questo incarico c'era anche quello pubblicato su *Lancet* nel 2000 a firma di Nicholson.

La Roche ha ammesso di essersi avvalsa di giornalisti scientifici per stendere alcuni lavori, come confermato anche da Nicholson, asserendo tuttavia che al momento della redazione del lavoro in questione, era pratica molto diffusa ricorrere ai ghostwriters.

Treanor invece rivendica la paternità del suo lavoro su JAMA, negando l'intervento di un autore anonimo e di aver avuto contatti con lo staff della Adis, ma affermava di non aver mai avuto accesso ai dati primari del trial, né di averli mai richiesti dato che JAMA non aveva sollecitato un'analisi indipendente di tali dati.

A seguito dell'inchiesta condotta da BMJ e Channel 4 News, la Roche ha pubblicato sul suo sito uno schema riassuntivo dei dati relativi al manoscritto di Kaiser per garantire la trasparenza del processo assicurando che renderà accessibili i dati completi previo rilascio di una password, anche se alcuni autori della revisione Cochrane (Doshi e Jefferson) non sono del tutto convinti sulla qualità e sulla completezza delle informazioni rese disponibili.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: oseltamivir, revisione sistematica, ghostwriting.

Trial sul vaccino monovalente-MF59 adiuvato per l'influenza A (H1N1)

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'obiettivo di questo studio è stato valutare il profilo clinico e immunogenico del vaccino monovalente ad antigene di superficie, con adiuvante MF59, derivato da colture cellulari, alla dose di 7.5 µg e somministrato ad adulti di età compresa tra 18 e 50 anni.

Lo studio, di fase I, randomizzato, della durata di 3 mesi (luglio–settembre 2009) è stato condotto in un unico centro, il Leicester Royal Infirmary (Leicester, Regno Unito).

Nello studio sono stati arruolati 176 soggetti, età media 33 anni, per il 65% di sesso femminile, per l'82% di razza bianca; il 37% era già stato vaccinato in precedenza per l'influenza stagionale.

I primi sono stati randomizzati secondo un rapporto di 1:1:1 a 2 dosi da 3.75 µg di vaccino MF59-adiuvato, oppure 7.5 µg o 15 µg di vaccino non adiuvato (25 soggetti per ciascuna dose) somministrati ad intervalli di 21 giorni (ad es. una prima somministrazione al giorno 0 e l'altra al giorno 21).

Gli altri 101 soggetti hanno ricevuto (1:1:1:1) 2 dosi da 7.5 µg di vaccino MF59-adiuvato, somministrate contemporaneamente al giorno 0, oppure una dose al giorno 0 e l'altra o al giorno 7, al giorno 14 o al giorno 21. Il 99% dei soggetti ha ricevuto entrambe le dosi di vaccino; 1 soggetto del gruppo trattato con 15 µg di vaccino non adiuvato non ha ricevuto la seconda dose. I pazienti sono stati osservati per 30 minuti dopo ogni somministrazione e per i successivi 7 giorni sono stati registrati, in diari tenuti dai pazienti stessi, i sintomi locali e sistemici, la temperatura e uso di analgesici.

Analisi di sicurezza

In totale, l'80% dei pazienti ha segnalato la comparsa di reazioni avverse dopo ciascuna somministrazione di vaccino (73% dopo la prima dose e 60% dopo la seconda). La frequenza o la gravità delle reazioni non è incrementata dopo la somministrazione della seconda dose. Tutte le reazioni segnalate sono state classificate come lievi o moderate e, generalmente, si sono risolte spontaneamente entro 72 ore. Non è stata osservata alcuna reazione dose-risposta tra qualunque dose di vaccino e tutte le reazioni osservate.

La reazione più frequente dopo la somministrazione del vaccino a qualunque dose è stata dolore al sito di iniezione, riportato nel 61% dei soggetti. La comparsa del dolore al sito di iniezione era più frequente dopo la somministrazione del vaccino MF59 adiuvato rispetto al non adiuvato (65% vs 39%; p=0.003). Il dolore non risultava accompagnato da arrossamento, gonfiore e formazione di lividi. Non sono state segnalate reazioni avverse locali gravi.

La reazione sistemica più frequente è stato il dolore muscolare, segnalato nel 40% dei pazienti. Non è risultata alcuna differenza significativa nella frequenza e nella gravità delle reazioni sistemiche tra il vaccino MF59-adiuvato e quello non-adiuvato, eccetto che nei pazienti che hanno ricevuto due dosi di vaccino MF59-adiuvato contemporaneamente al giorno 0. In questo caso il dolore muscolare è stato segnalato con maggiore frequenza rispetto ai pazienti che ne hanno ricevuto una sola dose al giorno 0 ($p=0.02$). Nel 13% dei pazienti è stato riportato l'uso di analgesici, 3 soggetti hanno segnalato febbre (temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$) ma nessuno ha necessitato di trattamento antipiretico. Non è stata segnalata alcuna reazione sistemica grave.

Analisi di immunogenicità

Le risposte anticorpali contro il ceppo del vaccino sono state individuate mediante il test di inibizione dell'emoagglutinazione (titolo >1.8) e di microneutralizzazione (titolo $>1:10$) condotti prima della vaccinazione, rispettivamente nel 16% e 31% dei soggetti. In termini di media geometrica dei titoli anticorpali non è stata evidenziata alcuna relazione dose-risposta significativa ad ogni visita successiva al trattamento con vaccino MF59-adiuvato ($p=0.71$ al test di inibizione emoagglutinazione e $p=0.43$ al test di microneutralizzazione il giorno 14; rispettivamente $p=0.63$ e $p=0.42$ il giorno 21; e $p=0.86$ e $p=0.75$ il giorno 42) rispetto al vaccino non adiuvato (rispettivamente $p=0.74$ e $p=0.49$ il giorno 14; $p=0.99$ e $p=0.62$ il giorno 21; e $p=0.27$ e $p=0.88$ il giorno 42). Non sono state registrate differenze significative tra soggetti che hanno ricevuto due dosi di vaccino MF59-adiuvato e quelli che ne hanno ricevuto una sola dose, espresso in termini di tasso di sierconversione (il giorno 14, $p=0.20$; e il giorno 21, $p=0.64$) o in termini percentuali con titoli anticorpali $\geq 1:40$ (il giorno 14, $p=0.50$; e il giorno 21, $p=1.00$).

Ad ogni visita post-vaccinale, il tasso di sierconversione e la percentuale di soggetti con titolo anticorpale $\geq 1:40$ risultavano maggiori quando i pazienti venivano trattati con vaccino MF59-adiuvato rispetto al vaccino non-adiuvato (rispettivamente: giorno 14, $p=0.02$ e $p=0.003$; giorno 21, $p=0.002$ e $p=0.001$; e giorno 42, $p=0.04$ e $p=0.001$). Al giorno 14, il titolo di inibizione dell'emoagglutinazione $\geq 1:32$ è stato osservato nell'84% dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino MF59-adiuvato e nel 77% dei soggetti trattati con vaccino non-adiuvato. Il titolo di microneutralizzazione $\geq 1:40$ è stato osservato nel 94% dei soggetti che hanno ricevuto vaccino MF59-adiuvato e nel 73% dei soggetti in trattamento con vaccino non-adiuvato. Dal giorno 21, l'inibizione dell'emoagglutinazione e il titolo anticorpale di microneutralizzazione $\geq 1:40$, sono stati osservati rispettivamente nel 77-96% e nel 92-100% dei trattati con il vaccino adiuvato MF59 e, rispettivamente, nel 63-72% e nel 67-76% dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino non-adiuvato. Dal giorno 42, dopo due dosi di vaccino, l'inibizione dell'emoagglutinazione e il titolo anticorpale di microneutralizzazione $\geq 1:40$, sono stati osservati rispettivamente nel 100% dei trattati con MF59-vaccino adiuvato, e rispettivamente nel 79% e 83% dei trattati con vaccino non-adiuvato.

Lo studio presenta alcuni limiti: esclusione di soggetti con precedenti patologie respiratorie mentre non è stato possibile escludere i pazienti colpiti da virus influenzale A asintomatico; interpretazione dei dati di immunogenicità complicata dalla mancanza di una riconosciuta correlazione immunitaria; scarsa sensibilità del saggio di inibizione dell'emoagglutinazione che ha reso necessario l'uso di un ulteriore saggio, la microneutralizzazione; una migliore valutazione della durata e del potenziamento della risposta anticorpale dopo somministrazione della seconda dose di vaccino.

Lo studio ha mostrato che il vaccino monovalente MF59-adiuvato per l'influenza A H1N1 è in grado di generare una risposta anticorpale con una protezione efficace già dopo una singola somministrazione.

Parole chiave: vaccino MF59-adiuvato, pandemia influenzale virus A-H1N1, studio di fase I.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dall'University Hospitals Leicester e dalla Novartis Vaccini e Diagnostici ed alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da svariate industrie farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Clark TW et al. Trial of 2009 Influenza A (H1N1) Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361: 2424-35.

Rischio cardiovascolare e mortalità da tutte le cause in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con antidiabetici orali: studio retrospettivo di coorte su un database di medicina generale del Regno Unito

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'obiettivo di questo studio era quello di valutare il rischio di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia e la mortalità da tutte le cause associato con la prescrizione di diverse classi di antidiabetici orali in uomini e donne diabetici inclusi in un database di medicina generale del Regno Unito. In precedenza era già stata effettuata una analisi su un campione molto più piccolo in merito al rischio di insufficienza cardiaca congestizia tra gli utilizzatori di antidiabetici orali e di insulina (Maru S et al. *Diabetes Care* 2005; 28: 20-6). In questa sede, la popolazione inclusa è stata molto più ampia (n=91.521), sono stati aggiunti altri outcome ed è stato esaminato il profilo di rischio associato a rosiglitazone e a pioglitazone.

I dati sono stati ottenuti da pazienti di età 35-90 anni con almeno una prescrizione nel periodo 1990-dicembre 2005 e un codice diagnostico associato ad un quadro clinico o un evento riferibile al diabete. Sono stati esclusi i record con date di morte multiple o mancanti.

Sono state incluse le fratture (non all'anca) come controllo positivo a causa della nota associazione tra l'uso dei tiazolidinedioni e il rischio di fratture.

I trattamenti antidiabetici orali identificati comprendevano: rosiglitazone e pioglitazone in monoterapia o in associazione con altri antidiabetici, metformina in monoterapia, sulfaniluree di prima generazione in monoterapia (acetoesamide^φ, clorpropamide, tolbutamide, tolazamide^φ), sulfaniluree di seconda generazione in monoterapia (glipizide, gliquidone, glimepiride, glibenclamide, gliclazide), altri antidiabetici orali (per es. acarbiosio, nateglinide^φ, repaglinide) e terapie combinate esclusi i tiazolidinedioni e l'insulina. A causa della scarsità dei soggetti trattati con pioglitazone in monoterapia il gruppo è stato analizzato congiuntamente con quello in terapia combinata.

L'analisi dei dati ha visto l'aggiustamento dei risultati in funzione di modelli stratificati (modello 1, 2 o 3)* creati sulla base di diverse variabili.

^φ non in commercio in Italia.

***Modello 1:** sesso, età, durata del diabete, stratificati per anno e quartile di età durante la terapia. **Modello 2:** modello 1 + diverse comorbidità o trattamenti concomitanti. **Modello 3:** modello 2 + valori analisi di laboratorio e fumo di sigaretta.

L'età media dei pazienti in terapia antidiabetica orale era di 65 anni mentre il follow-up medio per individuo è stato di 7,1 anni. La monoterapia con metformina è stato il trattamento maggiormente prescritto (74,5% dei pazienti) seguita dalla monoterapia con sulfoniluree di seconda generazione (63,5%).

Infarto del miocardio

Sono stati registrati 3.588 casi di un primo episodio di infarto del miocardio. Rispetto alla monoterapia con metformina, le sulfoniluree di prima e seconda generazione sono state associate ad

un significativo aumento del rischio valutato in funzione della stratificazione secondo il modello 1 e 2: HR aggiustato da 1,37 (95% CI 1,15-1,62) a 1,27 (1,07-1,50) per sulfoniluree di prima generazione e da 1,31 (1,21-1,43) a 1,25 (1,15-1,36) per le quelle di seconda generazione. Nel modello 3 completamente aggiustato, la stima del rischio di infarto del miocardio risultava sempre >1 ma non statisticamente significativa.

Rispetto alla metformina in monoterapia, il rosiglitazone, sia da solo che in associazione, non ha mostrato alcuna associazione significativa con l'incidenza di infarto del miocardio in tutti i modelli stratificati.

Il pioglitazone è stato associato ad una riduzione non significativa del rischio di infarto del miocardio (dal 22% nei modelli 1 e 2 al 29% nel modello 3). Quando confrontato con il pioglitazone (sia in monoterapia che in associazione), il rosiglitazone non è risultato associato ad un aumento significativo del rischio di infarto (dal 34% nel modello 1 al 14% nel modello 3).

Rispetto alla metformina, gli altri farmaci e le altre terapie combinate, esclusi i tiazolidindioni, sono stati associati ad un aumento del rischio di infarto del miocardio tranne che nel modello 3.

Insufficienza cardiaca congestizia

Sono stati rilevati 6.900 nuovi casi di insufficienza cardiaca congestizia. Rispetto alla monoterapia con metformina, le sulfoniluree di prima e di seconda generazione sono state associate ad un aumento significativo del rischio. Per la prima generazione l'HR aggiustato variava da 1,29 secondo il modello 1 (1,17-1,44) a 1,46 per il modello 2 (1,32-1,63). Secondo il modello 3, invece, questa correlazione diventava non significativa, probabilmente per il numero esiguo di pazienti e di eventi. Per la seconda generazione di sulfoniluree, la significatività è stata raggiunta per tutti i modelli: HR aggiustato da 1,18 secondo il modello 3 (1,04-1,34) a 1,30 per il modello 1 (1,22-1,38).

Rispetto alla monoterapia con metformina, la terapia di associazione con rosiglitazone è stata correlata ad un aumento significativo del rischio di insufficienza cardiaca sia nel modello 1 che 2 ma non nel modello 3.

Il pioglitazone, invece, sia in monoterapia che in associazione, non è stato correlato con un aumento significativo del rischio (HR aggiustato di 1,17 per il modello 3 (0,77-1,77) a 1,18 per il modello 1 (0,88-1,57)).

Mortalità da tutte le cause

I decessi rilevati sono stati 18.548 in totale. Rispetto alla monoterapia con metformina, le sulfoniluree di prima e di seconda generazione sono state associate ad un significativo aumento della mortalità da tutte le cause in tutti i modelli esaminati. L'HR per la prima generazione è risultato maggiore rispetto alla seconda e variava da 1,37 per il modello 3 (1,11-1,71) a 1,61 (1,49-1,74) per il modello 1. Il rischio era maggiore per i soggetti giovani rispetto ai più anziani. .

Rispetto alla monoterapia con metformina sia il rosiglitazone, in monoterapia e in associazione, sia il pioglitazone sono stati associati ad una riduzione significativa della mortalità da tutte le cause (dal 31% al 39%).

Nel confronto tra i due tiazolidindioni, il rosiglitazone è stato associato ad un rischio più elevato ma non significativo rispetto al pioglitazone (dal 34% al 41%).

Fratture

Rispetto alla monoterapia con metformina, i tiazolidinedioni sono stati associati ad un aumentato rischio di fratture non a carico dell'anca. Dopo aggiustamento per i fattori confondenti, rosiglitazone in terapia combinata presentava un aumento del rischio del 53% in più rispetto alla metformina in monoterapia (HR 1,53; 1,25-1,88, $p < 0,001$). L'aumento del rischio associato al pioglitazone non è stato significativo (HR 1,28; 0,93-1,77, $p = 0,127$).

I risultati dello studio hanno evidenziato un profilo di rischio relativamente sfavorevole delle sulfaniluree rispetto alla metformina per tutti gli outcome esaminati. Il pioglitazone è stato associato ad una mortalità da tutte le cause inferiore rispetto alla metformina e ad un profilo di rischio favorevole rispetto al rosiglitazone che andrebbe verificato in studi ulteriori.

Conflitto di interesse: diversi autori sono stati opinion leader e consulenti e hanno ricevuto finanziamenti da numerose ditte farmaceutiche.

Parole chiave: rischio cardiovascolare, antidiabetici orali, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Tzoulaki I et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; b4731doi:10.1136/bmj.b4731.

Insufficienza epatica associata all'uso di rosiglitazone o di pioglitazone: un case-series

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Nel gennaio 1998 la FDA ha autorizzato il troglitazone per il trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nel 1999 l'uso del rosiglitazone e del pioglitazone. Nel marzo 2000 il troglitazone è stato ritirato dal commercio dopo la segnalazione di 94 casi di insufficienza epatica farmaco-indotta tra cui 65 decessi. Dal 2000 sono stati segnalati casi di epatotossicità in pazienti che hanno assunto il rosiglitazone o il pioglitazone; tuttavia è ampiamente riconosciuto che l'uso di questi due farmaci non si associ a danno epatico.

Lo scopo dello studio è stato identificare tutti i casi d'insufficienza epatica associati all'uso del rosiglitazone e del pioglitazone.

Utilizzando il termine *hepatic failure* è stata analizzata la banca dati *Adverse Event Reporting System* (AERS, che contiene le segnalazioni spontanee inviate alla FDA) nel periodo 1997-2006. L'insufficienza epatica è stata definita come un danno epatico accompagnato da: encefalopatia epatica; trapianto di fegato; inserimento nella lista d'attesa per il trapianto; decessi per i quali sono state escluse tutte le altre eziologie (epatiti virali, ischemia, tumore, ostruzioni, o altre possibili tossine epatiche comprese l'alcol e i farmaci). Dalle date di prescrizione è stato calcolato il numero di casi segnalati di insufficienza epatica per milione di pazienti per anno di esposizione a ciascun farmaco.

L'esame della banca dati ha permesso di identificare 194 casi possibili; 5 casi sono stati esclusi perché duplicati e 85 per informazioni insufficienti. Dei rimanenti 104 casi, 49 non hanno soddisfatto la definizione di insufficienza epatica e per 34 non sono state escluse altre eziologie. Sono stati quindi inclusi nell'analisi 21 casi di insufficienza epatica associata all'uso del rosiglitazone (n=11) e del pioglitazone (n=10).

Nei soggetti che hanno assunto il pioglitazone, rispetto a quelli trattati con il rosiglitazone, sono stati rilevati valori della bilirubina totale più alti e della alanina aminotransferasi più bassi. Non sono state riscontrate ulteriori differenze sostanziali e i dati relativi ai due farmaci sono stati quindi combinati.

L'età mediana dei casi è stata di 66 anni, per due terzi di sesso maschile. Le dosi giornaliere assunte erano 2 mg (n=1), 4 mg (n=4) e 8 mg (n=6) per il rosiglitazone, 15 mg (n=2), 30 mg (n=1) e 45 mg (n=5) per il pioglitazone. La durata mediana del trattamento è stata di 9 settimane (*range* interquartile 6-16 settimane). Su 20 casi 17 sono stati classificati come acuti (insufficienza epatica

entro 26 settimane dalla comparsa dei sintomi). Rispettivamente 19/20 e 17/18 casi hanno avuto ittero ed encefalopatia documentata.

Per 15/21 casi erano disponibili informazioni istopatologiche. In 12/15 casi è stata osservata necrosi, spesso descritta come "confluente" o "estesa". Comuni sono stati gli infiltrati infiammatori e in 5 casi è stata osservata eosinofilia. In 2 casi le biopsie hanno mostrato fibrosi con necrosi e infiammazione da danno epatico acuto tossico. Per entrambi questi casi l'insufficienza epatica è stata acuta e la fibrosi è stata sospettata essere dovuta a steatoepatite non correlata al danno epatico acuto. I pazienti deceduti sono stati 17, 1 è stato sottoposto al trapianto del fegato, 3 hanno avuto un recupero spontaneo.

L'incidenza dei casi di insufficienza epatica segnalati è stata 2,27 per milione di pazienti per anno di esposizione al rosiglitazone e 1,92 per milione di pazienti per anno di esposizione al pioglitazone. L'incidenza di insufficienza epatica acuta è stata di 1,65 per milione di pazienti per anno di esposizione al rosiglitazone e di 1,71 per milione di pazienti per anno di esposizione al pioglitazone. Ipotizzando una percentuale di segnalazione del 10% il *number needed to harm* per l'insufficienza epatica è risultata di 44.000 pazienti per anno di esposizione al rosiglitazone e 52.000 pazienti per anno di esposizione al pioglitazone.

I risultati di questo studio supportano le evidenze che il rosiglitazone e il pioglitazone potrebbero causare grave tossicità epatica anche quando usati a dosi basse o medie.

Nella discussione gli autori evidenziano che: 1) la mortalità rilevata (81%) è probabilmente sovrastimata a causa dei *reporting bias*; 2) i limiti delle segnalazioni spontanee per molti casi non hanno permesso di determinare il decorso temporale del danno epatico; 3) è possibile che ulteriori casi non siano stati rilevati perché privi dei dati necessari o per la presenza di eziologie alternative. Ciò può aver portato a sottostimare l'incidenza dell'insufficienza epatica indotta dai farmaci. Tuttavia, data l'incompletezza dei *report* e la difficoltà della diagnosi è anche possibile che non per tutti i casi i farmaci siano stati responsabili dell'insufficienza epatica.

Ad accompagnare l'articolo sono stati pubblicati due commenti delle ditte produttrici del rosiglitazone e del pioglitazone. I commenti evidenziano che: a) nello studio non sono state confrontate le frequenze di insufficienza epatica per i farmaci in esame con quella basale. È stato riportato infatti che il diabete di tipo 2 aumenta il rischio d'insufficienza epatica acuta, indipendentemente dalle preesistenti malattie epatiche o epatiti virali (*El-Serag et al. Gastroenterology 2002; 122: 1822-28*). In una coorte di 170000 pazienti diabetici seguiti per 2,5 anni è stata stimata un'incidenza per l'insufficienza epatica acuta o il ricovero in ospedale per danno epatico di 1/10000 persone-anno, con valori simili per i pazienti esposti all'insulina o agli antidiabetici orali. Nei pazienti con concomitanti malattie epatiche croniche è stato mostrato un più alto rischio di sviluppare un'insufficienza epatica acuta (*Chan et al. Arch. Intern. Med. 2003;163:728-34*). Inoltre, nello studio non è stata effettuato un confronto con altri trattamenti farmacologici del diabete di tipo 2; b) L'assunzione che solo il 10% dei casi d'insufficienza epatica siano stati segnalati all'AERS è basato su una pubblicazione che riporta l'incidenza d'insufficienza epatica acuta e il ricovero in ospedale per danno epatico in pazienti trattati con il troglitazone (*Graham et al. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98: 175-79*). Tuttavia, l'entità della sotto-segnalazione nell'AERS potrebbe variare in accordo al tipo di farmaco, alla gravità degli eventi, al tipo di popolazione che usa il farmaco e ad molti altri fattori; c) un'ulteriore limite dell'analisi è stato l'omissione dei dati sulla storia di abuso di alcool, di aumento dei livelli della bilirubina non specificati e di altri parametri di laboratorio.

Infine le ditte produttrici ribadiscono che i dati ottenuti sia durante lo sviluppo clinico sia nella fase post-marketing non hanno mostrato un aumento del rischio d'insufficienza epatica nei pazienti trattati con il rosiglitazone o il pioglitazone.

Conflitto di interesse: nessuno riportato. Gli autori del case-series sono dipendenti di Public Citizen, importante organizzazione statunitense che si occupa anche di sicurezza dei farmaci.

Parole chiave: rosigitazione e pioglitazione, insufficienza epatica, case-series.

Riferimenti bibliografici

Floyd et al. Case series of liver failure associated with rosigitazione and pioglitazione. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:1238-43.

Osei et al. Commentary. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:1244-46.

Beiderbeck et al. Commentary. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:1247-49.

Dabigatran versus warfarin nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto: lo studio RE-COVER

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Il trattamento standard del tromboembolismo venoso prevede la somministrazione di un anticoagulante a rapida azione per via parenterale per 5-7 giorni seguita da almeno 3 mesi di terapia con un antagonista della vitamina K che richiede un monitoraggio periodico dell'INR, oltre che il controllo di potenziali interazioni con cibi e altri farmaci.

Il dabigatran etexilato è un potente inibitore diretto della trombina per via orale che viene somministrato a dosi fisse senza la necessità di monitorare i parametri della coagulazione, viene eliminato per via renale ed ha un'emivita di 12-17 ore.

Il RE-COVER è uno studio multicentrico di non inferiorità, in doppio cieco, doppio mascherato, randomizzato, della durata di 6 mesi in cui, in seguito ad una terapia anticoagulante parenterale di 10 giorni, dabigatran 150 mg/2 volte die è stato confrontato con warfarin a dosaggio aggiustato in modo da mantenere il valore di INR tra 2 e 3.

I criteri di inclusione dello studio comprendevano: età >18 anni, diagnosi di trombosi venosa profonda degli arti inferiori acuta e sintomatica o embolia polmonare. Sono stati esclusi i pazienti con sintomi presenti da più di 14 giorni, embolia polmonare con instabilità emodinamica o che necessitava di terapia trombolitica, altre indicazioni per la terapia con warfarin, patologia cardiovascolare instabile, elevato rischio di sanguinamento, disfunzione epatica con livelli di transaminasi >2 volte i livelli normali, una clearance della creatinina <30 ml/min, un'aspettativa di vita <6 mesi, controindicazioni alla terapia con eparina o alla somministrazione di un mezzo di contrasto, gravidanza, terapia antiaggregante cronica (ad eccezione di dosaggi ≤100 mg/die di acido acetilsalicilico).

Dei 2564 pazienti reclutati nel periodo aprile 2006-novembre 2008, 2539 sono stati valutati in termini di efficacia. Gli abbandoni dello studio, soprattutto a causa di eventi avversi, sono stati il 16% tra i trattati con dabigatran versus il 14,5% del gruppo warfarin.

La misura principale di esito era rappresentata dall'incidenza a 6 mesi di tromboembolismo venoso confermato ricorrente sintomatico e dalla mortalità correlata. Gli end point di sicurezza includevano gli eventi di sanguinamento, le sindromi coronariche acute, altri eventi avversi e i test di funzionalità epatica.

L'outcome primario (tromboembolismo venoso ricorrente) si è verificato nel 2,4% dei pazienti trattati con dabigatran rispetto al 2,1% dei trattati con warfarin (HR 1,10; 95% CI 0,65-1,84).

La non inferiorità di dabigatran rispetto al warfarin in termini di prevenzione del tromboembolismo venoso ricorrente o fatale è stata dimostrata (p<0,001). La mortalità relativa al tromboembolismo

venoso si è verificata nello 0,1% dei trattati con dabigatran rispetto allo 0,2% con warfarin (HR 0,33; 0,03-3,15) mentre la mortalità totale è stata, rispettivamente 1,6% con dabigatran vs 1,7% con warfarin (0,98; 0,53-1,79).

Episodi emorragici maggiori si sono verificati nell'1,6% dei trattati con dabigatran rispetto all'1,9% con warfarin (HR 0,82; 0,45-1,48). Il 5,6% del braccio dabigatran rispetto all'8,8% del gruppo warfarin presentava episodi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti ma non maggiori (HR 0,63; 0,47-0,84, $p=0,002$). L'unico sanguinamento con un'incidenza maggiore nel braccio dabigatran rispetto al comparator era a livello gastrointestinale. Il numero di pazienti deceduti, con sindrome coronarica acuta o con funzionalità epatica alterata non differiva significativamente tra i due gruppi che sono risultati simili anche per l'incidenza di eventi avversi di ogni tipo tranne che per la dispepsia (2,9% con dabigatran vs 0,6% con warfarin, $p<0,001$).

Il limite principale dello studio consisteva nel fatto che la terapia con dabigatran è stata preceduta da una media di 9 giorni di terapia anticoagulante per via parenterale e questo non ha permesso di valutare l'efficacia di dabigatran in monoterapia per il trattamento del tromboembolismo venoso acuto.

Nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto, l'efficacia e la sicurezza di dabigatran a dosi fisse sono risultate sovrapponibili a quelle di warfarin che tuttavia richiede il monitoraggio costante dei valori di INR.

Conflitto di interesse: gli autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche tra cui la Boehringer Ingelheim produttrice del dabigatran che ha sponsorizzato anche questo studio in termini di fondi, disegno, conduzione e analisi dei dati.

Parole chiave: warfarin, dabigatran, tromboembolismo venoso, RCT di non inferiorità.

Riferimento bibliografico

Schulman S et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 ; 361: 2342-52.

Rischio di sanguinamento in pazienti affetti da infarto miocardico acuto trattati con differenti combinazioni di aspirina, clopidogrel, antagonisti della vitamina K in Danimarca: analisi retrospettiva dei dati contenuti nei registri nazionali

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e dei Dott. Giulio Giustarini e Marco Tuccori

Il trattamento dell'infarto del miocardio acuto con clopidogrel e aspirina riduce gli eventi ischemici ricorrenti. Alcuni pazienti presentano anche l'indicazione per la terapia con gli antagonisti della vitamina K. Questo tipo di politerapia antitrombotica, tuttavia, rappresenta ancora un dilemma per i clinici a causa del rischio di sanguinamento esacerbato dalla terapia combinata e dalla durata del trattamento.

Questo studio condotto su scala nazionale in Danimarca su 40.182 pazienti trattati nella pratica clinica quotidiana con diverse combinazioni di aspirina, clopidogrel e antagonisti della vitamina K in seguito a infarto miocardico, ha valutato il rischio di sanguinamento fatale e non e la combinazione di farmaci antitrombotici più sicura.

I dati dei pazienti sono stati ottenuti correlando quattro registri amministrativi: 1) Danish National Patient Register, contenente informazioni su tutti i ricoveri effettuati presso gli ospedali danesi dal 1978 con diagnosi codificata tramite *International Classification of Diseases (ICD) -8* e *ICD-10*; 2)

Danish Register of Medicinal Product Statistics, registro nazionale delle prescrizioni, contenente tutte le informazioni sulle prescrizioni dispensate dalle farmacie danesi dal 1995 (data di dispensazione e numero di compresse); 3) registro civile, contenente le informazioni su nascite e decessi di tutta la popolazione; 4) registro delle cause di morte che conteneva i codici ICD-10 per le cause di morte.

Sono stati inclusi tutti i pazienti di età ≥ 30 anni ricoverati per la prima volta per infarto miocardico fra il 2000 e il 2005. I pazienti erano eleggibili se avevano ricevuto una prescrizione di aspirina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K entro 90 giorni dalla dimissione ospedaliera. La presenza di comorbidità specifiche è stata definita secondo le linee guida Ontario modificate sulla previsione della mortalità dell'infarto miocardico acuto e identificata attraverso le diagnosi di dimissione (codice ICD-10) nell'anno precedente il ricovero in ospedale.

Le prescrizioni di diuretici dell'ansa nel periodo compreso tra i 90 giorni antecedenti e i 90 successivi le dimissioni dal ricovero sono stati considerati indicativi di insufficienza cardiaca mentre quelle di ipoglicemizzanti sono stati considerate indicative di diabete. Storia di sanguinamento è stata definita dal ricovero in ospedale con diagnosi di sanguinamento (identificata con codifiche ICD-10 specifiche) nei 5 anni precedenti il primo infarto del miocardio. L'esposizione basale ai farmaci antitrombotici e ai farmaci concomitanti è stata definita dalla dispensazione nei 90 giorni successivi alla dimissione (180 giorni per le statine).

Le prescrizioni di aspirina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K al momento della dimissione sono state utilizzate per classificare i pazienti in uno o più dei seguenti gruppi farmacologici: monoterapia con aspirina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K; duplice terapia con aspirina + clopidogrel, aspirina in associazione con antagonisti della vitamina K o clopidogrel in associazione con antagonisti della vitamina K; triplice terapia che comprendeva tutti e tre i farmaci. La durata dei trattamenti e le dosi relative sono state calcolate individualmente. Per molti pazienti, i regimi di trattamento sono variati nel periodo in studio. I gruppi di trattamento erano perciò covariate tempo-dipendenti.

L'end point di sanguinamento è stato definito dal ricovero presso un ospedale danese per sanguinamento (primario o secondario) non fatale o dalla diagnosi di sanguinamento come causa di morte (sanguinamento fatale). Oltre all'end point di sanguinamento, lo studio ha analizzato gli effetti del sanguinamento non fatale sul rischio combinato di recidiva dell'infarto miocardico e morte. Sono stati valutati il rischio aggiustato di sanguinamento non-fatale, fatale e totale e la mortalità per tutte le cause utilizzando modelli di rischio proporzionale di Cox considerando i gruppi di trattamento come covariate tempo-dipendenti. La monoterapia con aspirina è stata usata come riferimento poiché è raccomandato come trattamento a vita per i pazienti affetti da cardiopatie ischemiche.

I risultati sono stati aggiustati per anno di ricovero (in gruppi di 2 anni), gruppo di età, sesso, comorbidità, trattamento farmacologico concomitante e presenza di intervento coronarico percutaneo (sanguinamenti verificatisi entro 14 giorni dall'intervento).

Durante il follow-up (476.5 giorni \pm 142.0), il 4.6% pazienti è stato ricoverato per eventi di sanguinamento.

L'incidenza annuale di sanguinamento è stata del 2.6% per il gruppo aspirina, 4.6% per clopidogrel, 4.3% per gli antagonisti della vitamina K, 3.7% per aspirina in associazione a clopidogrel, 5.1% per aspirina + antagonisti della vitamina K, 12.3% per clopidogrel + antagonisti della vitamina K e 12% per la terapia triplice.

Utilizzando la monoterapia con aspirina come riferimento, gli Hazard Ratios (HR) di sanguinamento aggiustati sono risultati: 1.33 per clopidogrel (95% CI 1.11-1.59), 1.23 per gli antagonisti della vitamina K (0.94-1.61), 1.47 per aspirina + clopidogrel (1.28-1.69), 1.84 (1.51-2.23) per aspirina in associazione ad un antagonista della vitamina K, 3.52 per clopidogrel + un antagonista della vitamina K (2.42-5.11) e 4.05 per la terapia triplice (3.08-5.33).

Il numero necessario di pazienti da trattare per osservare un evento avverso è stato 81.2 per aspirina + clopidogrel, 45.4 per aspirina + antagonista della vitamina K, 15.2 per clopidogrel + antagonista della vitamina K e 12.5 per la terapia tripla.

Un totale di 702 (37.9%) pazienti su 1852 con sanguinamento non-fatale ha sviluppato recidiva dell'infarto del miocardio o decesso durante il periodo in studio rispetto a 7178 (18.4%) dei 38.960 pazienti per i quali non era registrato sanguinamento non-fatale (HR 3.00, 2.75-3.27, $p < 0.0001$).

Il punto di forza principale di questo studio è rappresentato dalla completezza dei dati, con una coorte non selezionata di pazienti affetti da infarto miocardico seguiti nella pratica clinica e con informazioni complete sulle prescrizioni dispensate. Le principali limitazioni sono ascrivibili alla natura osservazionale dello studio.

Nei pazienti con infarto miocardico insorto per la prima volta, tutte le associazioni di aspirina, clopidogrel e antagonisti della vitamina K rispetto alla monoterapia con aspirina sono state associate ad un aumento del rischio di sanguinamento fatale o non-fatale, con l'eccezione della monoterapia con un antagonista della vitamina K.

L'aumento del rischio di end point di sanguinamento è risultato proporzionale al numero di farmaci utilizzati.

Il sanguinamento non fatale è una variabile indipendente associata all'aumento del rischio di recidiva di infarto del miocardio o morte.

Il trattamento con triplice o duplice terapia con clopidogrel in associazione ad un antagonista della vitamina K dovrebbe essere prescritto solo dopo aver valutato attentamente il rischio individuale.

L'editoriale di accompagnamento dello studio ha commentato le possibili implicazioni dei risultati ottenuti. In mancanza di studi prospettici disegnati per verificare il beneficio netto delle diverse associazioni di farmaci antitrombotici, lo studio fornisce informazioni rilevanti sugli effetti dell'esposizione a queste combinazioni in pazienti con infarto del miocardio.

Sebbene l'assenza di randomizzazione non permetta di concludere che esiste una associazione causale tra episodi di sanguinamento ed aumento del rischio di recidiva dell'infarto del miocardio o morte, questo risultato è fortemente sostenuto da quanto osservato nello studio OASIS-5 (*N Engl J Med* 2006;354:1464-76), ovvero che la riduzione del sanguinamento attraverso un dosaggio più sicuro degli anticoagulanti determina un miglioramento degli esiti di morte, infarto del miocardio e ictus.

La duplice terapia con clopidogrel e antagonisti della vitamina K è associata ad un aumento di almeno 4 volte del rischio di sanguinamento non-fatale e fatale con apparente perdita di protezione nei confronti del decesso per tutte le cause, verosimilmente perché la riduzione del rischio di eventi ischemici è compensata dall'aumento di rischio di morte per sanguinamento. Questa associazione di causalità è tuttavia probabilmente più complessa. La risposta farmacodinamica a clopidogrel (inibitore P2Y₁₂ piastrinico) è piuttosto variabile, e di conseguenza, i pazienti che sviluppano una inibizione piastrinica maggiore saranno esposti ad un aumentato rischio di sanguinamento, soprattutto in situazioni di oscillazione dell'INR target nei pazienti trattati contemporaneamente con antagonisti della vitamina K.

In un contesto di popolazione anziana, i medici si troveranno spesso a decidere se i pazienti debbano essere trattati con più di un antitrombotico, poiché questi farmaci sono prescritti routinariamente nel trattamento di diverse condizioni cliniche. L'uso di inibitori di pompa protonica per ridurre il rischio di sanguinamento è piuttosto diffuso ma può interagire con l'effetto antitrombotico di clopidogrel e di aspirina.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato dagli autori dello studio. Gli autori dell'editoriale dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze o finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche produttrici di farmaci anticoagulanti.

Parole chiave: farmaci antitrombotici, sanguinamento, studio osservazionale.

Riferimenti bibliografici

Sørensen R et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin k antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967-74.

Grove EL, Storey RF. The right oral antithrombotics in acute coronary syndromes. *Lancet* 2009; 374: 1947-48.

Uso di antidepressivi e rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare in donne in post-menopausa nell'ambito dello studio Women's Health Initiative

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

La depressione rappresenta un fattore indipendente di morbidità e mortalità cardiovascolare ma il ruolo degli antidepressivi su questi outcome non è chiaro. Nel tempo gli antidepressivi triciclici (TCA), una volta prima linea di terapia, sono stati soppiantati dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Dal momento che si dispone di informazioni limitate sulla sicurezza degli antidepressivi nelle donne in età, una popolazione che presenta un aumento del rischio sia di depressione che di morbidità cardiovascolare, è stato effettuato uno studio prospettico per valutare l'associazione tra nuovi antidepressivi e morbidità e mortalità cardiovascolare in un'ampia coorte di donne in post-menopausa che hanno partecipato allo studio WHI (Women's Health Initiative).

Il WHI consiste di 3 trial clinici (CT) e di uno studio osservazionale di coorte longitudinale (OS) condotto in 40 centri in USA per indagare sui fattori di rischio di diverse malattie croniche in 161.608 donne in post-menopausa di età compresa tra 50 e 79 anni. Le donne sono state arruolate tra il 1993 e il 1998.

I criteri di esclusione comprendevano la presenza di una condizione che avrebbe precluso la partecipazione allo studio a causa di dipendenza da farmaci o malattie mentali. Alla visita basale, le partecipanti hanno compilato un questionario sulle caratteristiche mediche e psicosociali. La prima visita di follow-up nell'OS era effettuata a 3 anni (tra il 1997 e il 2001) e nei CT ad 1 anno da quella basale (tra il 1995 e il 1999).

In tutte le partecipanti è stato valutato l'uso di farmaci al basale e alla prima visita di follow-up. L'uso di antidepressivi è stato classificato in 4 categorie mutuamente esclusive (SSRI, TCA, altri o più antidepressivi, nessun utilizzo).

La coorte presa in analisi era costituita da donne che non stavano assumendo antidepressivi al basale e che hanno completato almeno 1 visita di follow-up (136.293 donne di cui 74.324 in OS e 61.969 in CT). Le nuove utilizzatrici di antidepressivi non erano trattate al basale ma assumevano una delle categorie di questi farmaci alla prima visita di follow-up.

Gli eventi considerati nello studio includevano il primo episodio di coronaropatia (CHD) (definita come infarto miocardico fatale e non fatale o il decesso per CHD confermata o possibile), stroke fatale o non fatale e la mortalità da tutte le cause dopo la prima visita di follow-up.

Alle visite successive alla prima, il 4% (n=5496) della coorte stava assumendo un antidepressivo, di cui il 55,3% solo SSRI, il 27,1% solo TCA e il 17,6% un altro tipo di antidepressivo o più antidepressivi che potevano includere SSRI o TCA.

Per la coorte combinata degli studi interventistici e osservazionali, il follow-up medio dopo la prima visita era di 5,86 anni mentre per il gruppo incluso solo negli studi interventistici e osservazionali era rispettivamente di 7,14 e 4,80 anni.

Il confronto in funzione delle caratteristiche di base ha evidenziato che rispetto alle non utilizzatrici, le nuove utilizzatrici di antidepressivi erano più giovani, avevano avuto più eventi nell'ultimo anno, avevano più fattori di rischio cardiovascolari ed era più probabile che avessero una storia di emicrania e che fossero in trattamento con terapia ormonale, aspirina o FANS.

Durante il follow-up si sono verificati 6262 decessi, 2357 stroke e 2983 episodi di CHD. Il nuovo utilizzo di SSRI o TCA non è stato statisticamente associato al rischio di CHD. Tuttavia, in modelli non aggiustati, l'uso di SSRI è stato associato ad un aumento del 40% del rischio di stroke (HR 1,40; CI 95% 1,09-1,80). Dopo aggiustamento per diversi fattori di confondimento, l'hazard ratio è risultato simile.

Rispetto al non utilizzo, nelle utilizzatrici di SSRI, la mortalità da tutte le cause risultava maggiore del 32% (CI 95% 1,10-1,59). L'HR per i TCA era 1,67 (1,33-2,09). Non sono state osservate interazioni significative tra uso di antidepressivi ed età, emicrania, aspirina o FANS.

Nelle utilizzatrici di antidepressivi non sono state osservate differenze significative tra i TCA e gli SSRI per nessuno degli eventi in esame: HR aggiustato per il confronto SSRI vs TCA era di 1,17 (0,75-1,81) per CHD, 1,20 (0,76-1,87) per lo stroke e 1,03 (0,79-1,33) per la mortalità.

Sul totale dei 2357 stroke rilevati dopo la prima visita di follow-up, 1518 erano di tipo ischemico, 392 emorragico, 273 di altro tipo e 174 di tipo non specificato. Gli stroke fatali sono stati 445 e quelli non fatali 1907.

L'aumento del rischio stroke con gli SSRI era maggiore per quello emorragico (HR 2,12; CI 95% 1,10-4,07), mentre il rischio di stroke ischemico non ha raggiunto la significatività statistica (1,21; 0,80-1,83).

Sia l'uso degli SSRI che dei TCA è stato associato ad aumento del rischio di stroke fatale (rispettivamente 2,10; 1,15-3,81 e 2,56; 1,26-5,26). Tuttavia, è stato osservato che gli SSRI erano associati ad una mortalità maggiore da stroke emorragico (2,04; 0,74-5,61) rispetto a quello ischemico (1; 0,24-4,11). Non sono state osservate interazioni significative per stroke emorragico tra uso di SSRI e statine o aspirina.

In funzione della distribuzione di tutte le cause di morte non è stata rilevata alcuna associazione con l'impiego degli antidepressivi, appartenenti a tutte le classi.

I risultati dello studio non hanno chiarito se nelle donne in post-menopausa, l'aumento della morbilità cardiovascolare e della mortalità sia realmente correlata all'esposizione agli antidepressivi oppure a fattori di rischio cardiovascolari, inclusa la depressione, già presenti al basale.

Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra gli SSRI e i TCA, in quanto per entrambi è stato rilevato un aumento del rischio di stroke e della mortalità, mentre non è stata riscontrata alcuna associazione con la CHD.

Nelle donne trattate con SSRI l'aumento del rischio di stroke, soprattutto di tipo emorragico, è probabilmente da attribuire all'effetto antiaggregante piastrinico di questi antidepressivi.

Lo studio presenta diversi limiti legati al disegno stesso, di tipo osservazionale. Inoltre, i dati disponibili non hanno permesso di stabilire i dosaggi esatti o l'aderenza al trattamento.

Poiché anche la depressione è associata a morbilità e mortalità cardiovascolare, se l'aumento del rischio osservato nello studio è da attribuire alla patologia di base, tali risultati suggeriscono che il trattamento con antidepressivi non neutralizza gli effetti della depressione sullo stroke e sulla mortalità nelle donne in post-menopausa.

Quest'ultimo aspetto viene sottolineato anche dall'editoriale di accompagnamento. L'aspetto più complicato da valutare è legato al fatto che è probabile che i pazienti trattati con antidepressivi presentino ulteriori fattori di rischio difficili da controllare.

Inoltre lo studio non ha potuto valutare i casi in cui la terapia con antidepressivi falliva e questi pazienti potrebbero rappresentare il gruppo con la maggiore mortalità.

Conflitto di interesse: gli autori dello studio hanno ricevuto finanziamenti da diverse industrie farmaceutiche mentre quelli dell'editoriale non riportano alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: antidepressivi, morbilità/mortalità cardiovascolare, studio prospettico di coorte.

Riferimenti bibliografici

Smoller JW et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2128-39.

O'Connor C et al. Antidepressant use, depression, and poor cardiovascular outcomes. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2140-41.

Trattamento del dolore, sicurezza dei farmaci ed FDA- Un equilibrio difficile

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Il 26 Novembre 2009 il *N Engl J Med* ha pubblicato un articolo di J Woodcock, *Permanent Director of Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, sulle crescenti preoccupazioni sulla sicurezza, in termini di abuso e dipendenza, così come grave danno e morte, degli analgesici da automedicazione (o OTC) o soggetti a prescrizione.

Nel documento *Drug Abuse Warning Network (DAWN), 2006: National estimates of Drug-Related Emergency Department Visits* pubblicato nel 2008 è riportato che nel 2006 741.425 degli accessi al pronto soccorso era da imputarsi all'uso di farmaci con prescrizione, OTC o integratori alimentari. I farmaci del Sistema Nervoso Centrale, in particolare gli oppioidi/oppiacei, comprese le formulazioni mono e pluricomponenti (ad es. ossicodone, idrossicodone+paracetamolo), erano la maggiore causa di accessi al pronto soccorso nella categoria definita "nonmedical-use" (ovvero: sovradosaggio accidentale o intenzionale; uso di un farmaco prescritto ad un altro individuo; avvelenamento; cattivo uso o abuso documentato). In particolare, gli accessi in seguito all'uso di analgesici sono stati 323.579, di questi 247.669 (33% delle visite) da oppioidi/oppiacei, 44.314 (6%) da paracetamolo/combinazioni, 27.667 (4%) da FANS. Tra i farmaci utilizzati per il tentativo di suicidio, il 45% apparteneva alla classe del Sistema Nervoso Centrale con particolare riferimento agli analgesici: 33% oppioidi/oppiacei e 31% paracetamolo/combinazioni, 19% FANS e 7% salicilati/combinazioni (aspirina).

L'articolo del *N Engl J Med* si basa sui differenti documenti e provvedimenti dell'FDA in materia di farmaci analgesici e può essere scomposto in tre sezioni:

- Nella prima, l'autore affronta la problematica del paracetamolo, principio attivo disponibile sia da solo che in associazione come OTC e come farmaco soggetto a prescrizione medica. Nonostante la sicurezza delle specialità medicinali in commercio, l'ubiquitarietà del principio attivo e il basso indice terapeutico, spiegano la preoccupazione di un'importante tossicità dovuta ad una inavvertita o non intenzionale overdose. In particolare, un *Public Advisory Committee Meeting* dell'FDA nel Giugno 2009 focalizzava l'attenzione sulla tossicità epatica da paracetamolo. Come evidenziato durante il *Meeting*, dosaggi di poco superiori alla dose massima giornaliera raccomandata (4 g/die) possono portare a danno epatico, il cui meccanismo è da attribuirsi alla produzione di un metabolita tossico, con sintomi aspecifici e simil-influenzali, quindi non di semplice identificazione.

Inoltre, esistono differenze interindividuali nella sensibilità al danno epatico di paracetamolo, alcuni soggetti possono sperimentare gli effetti tossici da paracetamolo anche a dosaggi <4 mg/die. Questo si è dimostrato particolarmente vero in seguito ad assunzione di alcool, tanto che l'FDA nel 1998 impone di riportare tale interazione negli stampati della specialità.

L'overdose da paracetamolo è spesso dovuta ad un'ingestione accidentale di dosi elevate in quanto sono molte le specialità a base di tale principio attivo che vengono assunte contemporaneamente dai pazienti per le diverse indicazioni terapeutiche che presentano (dalla piresi, alle malattie da raffreddamento ad analgesici in associazione con oppioidi).

Inoltre, le formulazioni liquide pediatriche sono spesso più concentrate per ottenere lo stesso dosaggio nel minor liquido, e risultare quindi più gradevoli all'assunzione. Questo però implica un maggiore rischio di errori nel dosaggio e quindi di overdose accidentale. Le conclusioni dell'FDA raccomandano una riduzione da 1000 mg a 650 mg della singola dose massima di paracetamolo contenuta negli OTC, uno *switch* delle formulazioni da 1000 mg da OTC a farmaci con ricetta medica, aggiungere una *box warning* ai prodotti con paracetamolo in associazione e soggetti a prescrizione.

- Nella seconda sezione, l'attenzione viene focalizzata sugli analgesici oppioidi: nel Febbraio 2009 grazie all'*FDA Amendments Act* (FDAAA) è stato richiesto alle aziende produttrici di farmaci oppioidi ad alta potenza di istituire una strategia di valutazione del rischio. Questa decisione segue quanto rilevato dal *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH) nel 2009: nel 2007 il 2,1% di soggetti di 12 anni di età ha usato, in modo non corretto, analgesici che richiedono prescrizione medica.

Nonostante i giovani utilizzatori (12-17 anni) siano diminuiti rispetto al 2002 (3,2% nel 2002 vs 2,7% nel 2007), l'analisi di Bailey et al. (*Ann Emerg Med* 2009; 53: 419-24), utilizzando i dati provenienti dal *Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance (RADARS) System*, dimostra che nel periodo 2003-2006, 9.179 bambini (età media 2 anni, 54% maschi) sono stati esposti inavvertitamente a oppioidi (lo studio ha incluso bambini di età inferiore a 6 anni esposti a buprenorfina, fentanil, idrocodone, idromorfone, metadone, morfina o ossicodone), e nel 98% dei casi l'esposizione avveniva tra le mura domestiche (quasi tutti i farmaci erano stati prescritti per adulti dello stesso nucleo familiare). Dallo studio viene evidenziato che nel 99% l'esposizione avveniva per ingestione ed ha causato morte in 8 casi, effetti maggiori (sintomi che comportano un pericolo di vita o che risultano in una disabilità residuale significativa) in 43, e effetti moderati (i sintomi non comportano un pericolo di vita) in 214. Dei 51 soggetti che hanno avuto un effetto maggiore o che sono morti, 35 erano stati trattati con naloxone, con una risposta positiva in 34.

Tra le diverse iniziative dell'FDA per ridurre l'abuso ed il cattivo uso degli oppioidi e prevenire l'esposizione accidentale dei bambini, una conferenza pubblica nel Maggio 2009 e l'introduzione, nel Luglio 2009, di una *box warning* sul rischio di overdose sia accidentale che intenzionale agli stampati di specialità medicinali contenenti propossifene (un oppioide a bassa potenza indicato per il trattamento del dolore da lieve a moderato).

- Nella terza vengono presi in considerazione i FANS. L'autore dell'articolo ricorda come a fronte di un rischio grave o fatale di sanguinamento intestinale largamente riconosciuto, nell'Aprile 2005 l'FDA ha richiesto l'aggiunta di un *box warning* sul rischio cardiovascolare per tutti i FANS, ad eccezione dell'aspirina, con particolare riferimento a pazienti con malattia cardiaca pregressa.

Nonostante l'aumentata preoccupazione per la sicurezza d'uso di FANS, paracetamolo, oppioidi ed altri analgesici è presumibile che questi continuino ad essere farmaci largamente prescritti ed usati; pertanto sono necessari maggiori sforzi per la gestione del rischio che prevedano la partecipazione non solo delle Agenzie Regolatorie, ma anche dei prescrittori e degli utilizzatori di tali farmaci.

Inoltre, afferma che gli sforzi dell'FDA sono mirati a cercare strategie per migliorare lo sviluppo di analgesici, principalmente con ricerche finalizzate ad un migliore disegno dei trial clinici che permettano di identificare e sviluppare farmaci più sicuri.

Parole chiave: analgesici, tossicità, perspective.

Riferimenti Bibliografici

Woodcock J. A difficult balance - Pain Management, Drug Safety, and the FDA. N Engl J Med 2009; 361: 2105-7.

Bailey JE et al. The underrecognized toll of prescription opioid abuse on young children. Ann Emerg Med 2009; 53: 419-24.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

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:	Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (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.