



Newsletter numero 58 del 15.05.2010

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

- **Rischio di re-ospedalizzazione per pazienti trattati con clopidogrel in associazione ad inibitori di pompa protonica**
- **Rosuvastatina in prevenzione primaria negli anziani con livelli di proteina C-reattiva elevati e di colesterolo LDL bassi o nella media: analisi esplorativa di un trial clinico randomizzato**
- **Effetti della terapia medica ottimale sulla mortalità a 1 anno dall'infarto miocardico acuto**
- **Liraglutide versus sitagliptin nei pazienti con diabete di tipo 2 che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con metformina: i risultati di uno studio di 26 settimane a gruppi paralleli, randomizzato in aperto**
- **Anticonvulsivanti e rischio di suicidio, tentato suicidio o morte violenta**
- **Rischio di aborto spontaneo con il vaccino bivalente contro il papillomavirus umano (HPV) tipi 16 e 18: analisi aggregata di due RCT**
- **Prevenzione del cancro al seno: un aggiornamento dello studio NSABP-STAR (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol P-2, Study of Tamoxifen and Raloxifene*)**
- **Vaccinazione antinfluenzale e trattamento con antagonisti della vitamina K: un RCT versus placebo, *cross-over*, in doppio cieco**
- **Infliximab, azatioprina o terapia combinata nel morbo di Crohn: lo studio SONIC (*Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease*)**

Rischio di re-ospedalizzazione per pazienti trattati con clopidogrel in associazione ad inibitori di pompa protonica

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Sebbene gli inibitori di pompa protonica (IPP) siano ampiamente utilizzati per ridurre il rischio di sanguinamento gastrointestinale nei pazienti trattati con clopidogrel, i risultati di recenti studi di farmacodinamica hanno indicato che l'impiego concomitante degli IPP e clopidogrel potrebbe diminuire l'efficacia di quest'ultimo. È stato ipotizzato che la riduzione dell'attività antiaggregante del clopidogrel sia dovuta ad un effetto competitivo degli IPP sull'isoenzima CYP2C19, responsabile del suo metabolismo.

Allo scopo di comprendere se questa azione fisiologica potesse avere un impatto sugli esiti clinici, sono state eseguite alcune valutazioni retrospettive. I risultati di alcuni di questi studi hanno suggerito un aumento del rischio di eventi cardiovascolari acuti nei pazienti trattati con clopidogrel ed IPP rispetto a quelli trattati esclusivamente con clopidogrel.

Al fine di esaminare ulteriormente il potenziale di eventi clinici avversi con la terapia combinata, è stato eseguito uno studio di coorte retrospettivo su banche dati sanitarie. Lo scopo dell'analisi è stato quello di determinare il tasso di re-ospedalizzazione in pazienti trattati con clopidogrel ed IPP dopo impianto di stent coronarico o dopo infarto miocardico rispetto a pazienti in terapia singola con clopidogrel. Questo studio differisce dalle analisi precedenti per l'utilizzo del *propensity score* che permette di confrontare i pazienti sulla base del rischio cardiovascolare.

Lo studio retrospettivo è stato condotto utilizzando dati clinici e di prescrizione farmaceutica informatizzati di soggetti inclusi nel Medicare arruolati in un piano di assicurazione sanitaria statunitense.

Per l'analisi sono stati considerati eleggibili i pazienti tra 18 e 84 anni di età che avessero ricevuto una prescrizione di clopidogrel nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2004 ed il 31 dicembre 2006 e che fossero stati ospedalizzati con diagnosi primaria di infarto miocardico acuto (IMA) o di impianto di uno stent coronarico durante i 30 giorni antecedenti alla data di inclusione nello studio. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti che, nel periodo precedente allo studio, avessero ricevuto una prescrizione di clopidogrel o fossero affetti da patologia renale, insufficienza renale, insufficienza epatica, alterazioni nella secrezione di gastrina, malattia da reflusso gastroesofageo, ulcera da *Helicobacter Pylori* o gastrica, duodenale, peptica, gastroduodenale.

I pazienti delle due coorti (clopidogrel in monoterapia e clopidogrel + IPP) sono stati incrociati sulla base del *propensity score* e sono stati seguiti fino alla prima insorgenza di uno dei seguenti eventi: 1) esclusione dal piano di assicurazione sanitario, 2) fine del periodo di follow-up a 360 giorni; 3) sospensione del trattamento con clopidogrel (intervallo temporale ≥ 30 giorni dall'ultima prescrizione del farmaco); 4) sospensione del trattamento con IPP (intervallo temporale ≥ 30 gg dall'ultima prescrizione del farmaco); 5) assunzione di IPP in pazienti appartenenti alla coorte del clopidogrel in monoterapia; 6) eventi di re-ospedalizzazione suddivisi in ospedalizzazioni per IMA e in ospedalizzazioni per IMA o impianto di stent coronarico.

È stata eseguita una sottoanalisi per valutare un ipotetico effetto differenziale del pantoprazolo, il farmaco più utilizzato in questa popolazione.

In totale, sono stati inclusi nell'analisi 6.008 pazienti trattati con clopidogrel da solo e 1.041 con clopidogrel + IPP (di cui 8 eliminati successivamente). Di questi ultimi, il 63,8% assumeva pantoprazolo, il 15,4% rabeprazolo, l'8,3% omeprazolo, l'8% lansoprazolo e il 4,5% esomeprazolo. I pazienti che hanno ricevuto una terapia combinata di clopidogrel + un IPP presentavano un rischio di re-ospedalizzazione per IMA del 93% maggiore rispetto ai trattati con clopidogrel in monoterapia (tasso di 9,7 vs 4,1 eventi per 100 anni-persona; HR aggiustato 1,93; IC 95% 1,05-3,54; $p=0,03$).

Sulla base dello stesso confronto, i tassi di re-ospedalizzazione erano più elevati per l'outcome combinato di IMA o impianto di stent coronarico (27,6 eventi per 100 anni-persona con di clopidogrel + IPP vs 14,3 con clopidogrel in monoterapia) con un incremento pari al 64% (HR aggiustato 1,64; 1.16-2.32; p=0,005).

Rispetto ai trattati esclusivamente con clopidogrel, anche nei pazienti in terapia con clopidogrel e pantoprazolo è stato osservato un aumento del rischio di re-ospedalizzazione a causa di IMA o di impianto di stent coronarico (HR aggiustato 1,91; 1.19-3.06; p=0,008), ma non a causa dell'outcome singolo relativo all'IMA.

I risultati di questa analisi devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni.

- Sebbene sia stata utilizzata una procedura di confronto tra le due coorti che ha tenuto conto del rischio cardiovascolare basale dei pazienti, non sono state valutate informazioni su alcuni fattori di rischio rilevanti, quali origine etnica, storia familiare di infarto miocardico, obesità e fumo.
- Poiché i database di assicurazione sanitaria contengono informazioni frammentarie sui decessi, inclusi quelli da cause cardiovascolari, il tasso di insorgenza di IMA potrebbe essere stato sottostimato.
- L'aspirina non era registrata nei sistemi computerizzati di prescrizione farmaceutica e non è stato quindi possibile confrontare l'uso di questo farmaco tra le due coorti. Ciò potrebbe aver rappresentato un fattore di confondimento, in quanto i pazienti ad alto rischio trattati con aspirina e clopidogrel potrebbero essere stati più facilmente sottoposti a una terapia con IPP.
- La tipologia di stent coronarico utilizzato è un altro fattore che può aver alterato gli outcome dello studio. Da recenti studi è emerso un numero più elevato di casi di trombosi successivi al posizionamento di stent medicati rispetto agli stent metallici. Da un'analisi post-hoc, è emerso che nei 30 giorni precedenti la prima prescrizione di clopidogrel, la percentuale di pazienti ospedalizzati per impianto di stent medicati era sovrapponibile nelle due coorti.

I pazienti trattati con clopidogrel in associazione ad IPP, incluso il pantoprazolo, hanno mostrato un rischio significativamente più elevato di re-ospedalizzazione per IMA o per impianto di stent coronarico rispetto al trattamento con clopidogrel da solo.

Sarebbe opportuno eseguire trial clinici prospettici ed analisi di laboratorio sulle interazioni biochimiche per valutare ulteriormente il potenziale impatto degli IPP sull'efficacia del clopidogrel.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: clopidogrel, IPP, studio di coorte retrospettivo.

Riferimento bibliografico

Stockl KM et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. Arch Intern Med. 2010; 170: 704-10.

Rosuvastatina in prevenzione primaria negli anziani con livelli di proteina C-reattiva elevati e di colesterolo LDL bassi o nella media: analisi esplorativa di un trial clinico randomizzato

A cura del Dott. Francesco Salvo

L'impiego delle statine in prevenzione primaria negli anziani non diabetici rimane controverso perché le evidenze provenienti da trial randomizzati sono limitate e il rischio associato ad elevati livelli di colesterolo è notevolmente attenuato in età avanzata.

Questo studio è una sottoanalisi dello studio JUPITER (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*, Ridker PM et al. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207) nella quale sono state valutate efficacia e sicurezza della rosuvastatina in pazienti ≥ 70 anni di età rispetto a soggetti più giovani.

Lo studio JUPITER era un RCT in doppio cieco controllato versus placebo condotto in 1.315 centri in 26 paesi. I soggetti (n=17.802) sono stati randomizzati a rosuvastatina 20 mg/die o a placebo e sono stati seguiti per 60 mesi.

L'end point primario dello studio era l'insorgenza di un primo evento cardiovascolare maggiore, definito come infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale, ricovero per angina instabile, interventi di rivascularizzazione arteriosa o morte accertata per cause cardiovascolari.

Altri end point predefiniti comprendevano i componenti dell'end point primario, la mortalità da tutte le cause, il tromboembolismo venoso, il diabete di nuova diagnosi.

Per questa analisi, i pazienti arruolati nello studio sono stati suddivisi in due sottogruppi: soggetti con età < 70 anni (n=12.107) e ≥ 70 anni (n=5.695).

I pazienti ≥ 70 anni, alla randomizzazione, presentavano un profilo di rischio cardiovascolare differente da quello dei soggetti tra i 50 e i 69 anni: i pazienti più anziani erano in maggioranza donne ed affetti da ipertensione, mentre tra quelli più giovani erano presenti più obesi e più fumatori. Nell'analisi principale dello studio, per i due gruppi di età combinati, è stata riscontrata una riduzione del rischio dell'end point primario del 44% (HR 0.56; CI 95% 0.46-0.69; $p < 0,001$).

Il 32% dei soggetti con età ≥ 70 anni ha manifestato il 49% (n=194) dei 393 outcome cardiovascolari primari confermati. Per l'end point composito cardiovascolare primario, così come per quasi tutti i suoi componenti, il beneficio relativo del trattamento era lievemente ridotto nei pazienti più anziani, ma potevano essere ancora evidenti i benefici della terapia e non è stata rilevata nessuna interazione significativa tra età e trattamento per nessuno degli outcome valutati ($p > 0,10$ per ognuno). Per l'end point primario, così come per la mortalità totale, il beneficio del trattamento è risultato evidente poco dopo averlo intrapreso sia nei pazienti giovani che in quelli più anziani.

La riduzione assoluta dell'incidenza dell'outcome primario associata alla rosuvastatina è risultata il 48% maggiore nei soggetti anziani (0.77 vs 0.52 eventi per 100 anni/persona) rispetto ai più giovani. Per gli end point composti, compresa la mortalità da tutte le cause, tra i due gruppi sono state evidenziate differenze maggiori.

Nei pazienti più anziani, il numero stimato di soggetti da trattare per 4 anni per evitare un end point primario era 24 (15-57) rispetto a 36 (23-77) in quelli più giovani. Per il composito (inclusi l'end point primario, la mortalità da tutte le cause, il tromboembolismo venoso), il numero stimato di soggetti da trattare per 4 anni per evitare un evento era 17 (12-33) nei soggetti anziani versus 27 (17-57) nei più giovani. Tali differenze non sono state associate al sesso, mentre un chiaro beneficio è stato osservato nei soggetti più anziani e ad alto rischio o negli ipertesi.

Tra i soggetti più anziani trattati con la rosuvastatina, è stata osservata un'incidenza più elevata, rispetto a placebo, di debolezza o dolore muscolare, alterazioni epatiche o renali, emorragie, disturbi gastrointestinali, diabete, anche se la differenza con i più giovani non è risultata statisticamente significativa ($p > 0.10$).

Lo studio ha mostrato che tra i 5695 pazienti ≥ 70 anni, la rosuvastatina ha ridotto in modo sostanziale l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

L'effetto del trattamento nei soggetti più anziani è risultato simile a quello osservato in quelli più giovani, ma l'incidenza di eventi in termini assoluti, così come il beneficio del trattamento, sono risultati più importanti nei pazienti anziani.

In altre parole, essendo i soggetti anziani più a rischio, il beneficio della rosuvastatina nella profilassi di un primo evento cardiovascolare maggiore, è risultato più rilevante.

L'editoriale di accompagnamento allo studio, sottolinea come i dati di sicurezza della rosuvastatina nei pazienti anziani potrebbero essere influenzati dalla durata relativamente breve e dal fatto che l'aderenza alla terapia non è stata riportata.

Inoltre, viene rilevato il potenziale effetto pleiotropico delle statine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori.

Parole chiave: rosuvastatina, prevenzione primaria negli anziani, studio JUPITER.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla ditta produttrice di rosuvastatina. Uno degli autori ha ricevuto un ulteriore finanziamento dal National Institute on Aging.

Riferimenti bibliografici

Glynn RJ et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 488-96.

Zieman SJ, Ouyang P. Statins for primary prevention in older adults: who is high risk, who is old, and what denotes primary prevention? *Ann Intern Med* 2010; 152: 528-30.

Effetti della terapia medica ottimale sulla mortalità a 1 anno dall'infarto miocardico acuto

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

In prevenzione secondaria cardiovascolare, è stato dimostrato che 5 classi di farmaci migliorano in misura sostanziale la prognosi di pazienti con infarto miocardico acuto (IMA): aspirina, beta-bloccanti, statine, inibitori del sistema renina-angiotensina e tienopiridine.

La terapia medica ottimale (Optimal Medical Therapy, OMT) costituita da queste 5 classi può ridurre notevolmente la mortalità a lungo termine.

L'utilizzo della OMT è di particolare importanza in pratica clinica nella quale l'11% dei soggetti ha una recidiva di infarto miocardico entro 1 anno e la mortalità rimane di gran lunga superiore rispetto alla popolazione generale (RR 2,1; CI 95% 1,9-2,5 nel primo mese; successivamente RR 5,6; CI 95% 5,1-6,2). Inoltre, nella pratica clinica è stato osservato un rischio cardiovascolare totale superiore rispetto a quello osservato nei trial clinici.

L'obiettivo di questo studio è stato analizzare la percentuale di pazienti trattati con OMT nella pratica clinica e il suo impatto sulla mortalità totale e in sottogruppi di soggetti con innalzamento o meno del tratto ST (STEMI versus NSTEMI), affetti da diabete e in funzione del sesso.

Nello studio è stato utilizzato il SAMI (*Secondary prevention after Acute Myocardial Infarction*), un registro nazionale che coinvolgeva 79 ospedali tedeschi con un'unità di cardiologia o un dipartimento di medicina interna i cui pazienti sono stati registrati consecutivamente al momento del ricovero, alle dimissioni e dopo 1 anno di follow-up.

Tra febbraio 2003 ed ottobre 2004 sono stati arruolati 5.353 pazienti ospedalizzati per un episodio di infarto miocardico acuto STEMI o NSTEMI (con sintomi della durata <24 ore) secondo la definizione dell'ESC (*European Society of Cardiology*).

La terapia medica ottimale è stata definita come il trattamento a base di ACE inibitori/sartani, beta-bloccanti, statine, aspirina e clopidogrel se non controindicato.

Alle dimissioni, su 5.353 pazienti con infarto miocardico acuto, l'84% ha ricevuto statine, l'89% aspirina, il 70% clopidogrel, il 90% beta-bloccanti e l'81% inibitori del sistema renina-angiotensina.

Complessivamente, il 46,2% dei pazienti ha ricevuto OMT e si trattava di soggetti più giovani, soprattutto di sesso maschile, con più fattori di rischio, come l'abuso di nicotina, ipertensione e dislipidemia e che più spesso avevano subito un bypass coronarico.

Rispetto ai pazienti che hanno ricevuto OMT, nel gruppo non esposto, è stata riscontrata con maggiore frequenza una storia di stroke (11,5% vs 5,7%) o di arteriopatia periferica (PAD 12,1% vs 6,9%), oltre ad una maggiore incidenza di complicanze, quali insufficienza cardiaca e rianimazione al momento del ricovero (28% e 7,6%, rispettivamente) o durante la degenza in ospedale (25,7% e 4,2%, rispettivamente). Una maggiore percentuale di pazienti con stent a livello dell'arteria coronaria discendente anteriore sinistra ha ricevuto OMT (37,7% vs 33,1%; $p=0,003$).

L'OMT è risultata fortemente associata ad una sopravvivenza migliore a 1 anno dall'infarto miocardico acuto. Nei pazienti che hanno ricevuto OMT, la mortalità è risultata inferiore (OR aggiustata 0,26; 0,179-0,379) rispetto ai soggetti esposti a nessuno o a un solo farmaco ($p<0,001$). L'effetto di OMT era simile nei sottogruppi di pazienti definiti in base al tipo di infarto miocardico (STEMI vs NSTEMI), alla presenza o assenza di diabete e in entrambi i sessi.

Anche in pazienti trattati con 2-4 farmaci è stata osservata una riduzione della mortalità (OR aggiustato 0,486; CI 95% 0,346-0,684) rispetto ai soggetti esposti a nessuno o a un solo farmaco ($p<0,001$). Questo trend è stato osservato in ogni sottogruppo di pazienti.

Nei pazienti con diabete, l'effetto di 2-4 farmaci non è risultato associato ad una riduzione statisticamente significativa della mortalità rispetto a nessuno o a un solo farmaco ($p=0,111$).

L'effetto di OMT risultava ancora persistente in misura statisticamente significativa dopo interruzione della somministrazione di inibitori del sistema renina-angiotensina, clopidogrel ed una statina. Tuttavia, è stata osservata una riduzione non statisticamente significativa della mortalità in seguito all'interruzione della terapia con beta-bloccanti (OR aggiustato 0,627; CI 95% 0,339-1,156) e della combinazione aspirina/clopidogrel (OR aggiustato 0,428; CI 95% 0,199-1,170) rispetto ai soggetti esposti a nessuno o a un solo farmaco.

Trattandosi di uno studio osservazionale, sono presenti diversi limiti. Intanto, non essendo un trial randomizzato, i soggetti con una maggiore probabilità di ricevere OMT possono presentare diverse variabili (consapevolezza del proprio stato di salute, attività fisica, condizione sociale) non specificate nella scheda di segnalazione del caso clinico. Inoltre, possono non essere stati presi in considerazione i bias derivanti da tali differenze.

Non è, infine, possibile discernere se trattamenti diversi abbiano determinato differenze per l'outcome o se le caratteristiche dei pazienti che inducono una particolare scelta della terapia possano aver influenzato l'esito.

Lo studio ha evidenziato che, nella prevenzione secondaria dopo un infarto miocardico acuto, la terapia medica ottimale a base di statine, aspirina, clopidogrel, beta-bloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina risulta associata ad una riduzione statisticamente significativa della mortalità.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla ditta Solvay Pharma.

Parole chiave: terapia medica ottimale, mortalità dopo infarto miocardico acuto, studio osservazionale.

Riferimento bibliografico

Bramlage P et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. Heart 2010; 96: 604-9.

Liraglutide versus sitagliptin nei pazienti con diabete di tipo 2 che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con metformina: i risultati di uno studio di 26 settimane a gruppi paralleli, randomizzato in aperto

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Gli agonisti del recettore di GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) e gli inibitori dell'enzima DPP-4 (*DiPeptidyl Peptidase-4*), farmaci ipoglicemizzanti il cui target terapeutico è il sistema delle incretine, hanno dimostrato nel corso di trial clinici di migliorare il controllo glicemico sia in monoterapia che in associazione con metformina, sulfoniluree e glitazoni, ma sono stati pubblicati pochi confronti diretti tra queste classi, anche nel lungo termine.

Per confrontare efficacia e sicurezza di un trattamento con liraglutide o sitagliptin per 26 settimane in pazienti affetti da diabete di tipo 2, non adeguatamente controllati con metformina, è stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto che ha coinvolto Europa (Italia compresa), USA e Canada (giugno 2008-giugno 2009).

Sono stati considerati eleggibili pazienti diabetici (18-80 anni) con valori di HbA1c 7,5–10%, BMI (body-mass index) ≤ 45 kg/m², trattati con metformina (≥ 1500 mg/die) da almeno 3 mesi.

I principali criteri di esclusione erano: trattamento con altri ipoglicemizzanti (metformina esclusa) nei 3 mesi precedenti l'ingresso nello studio, episodi ricorrenti di ipoglicemia maggiore o di ipoglicemia inconsapevole; uso di farmaci in grado di alterare il profilo glicemico, controindicazioni ai farmaci in esame, alterazioni della funzionalità renale od epatica, malattie cardiovascolari clinicamente significative o neoplasie.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere liraglutide 1,2 mg/die o 1,8 mg/die per via sottocutanea o sitagliptin 100 mg/die per via orale. Dopo la randomizzazione, i trattamenti sia con i farmaci in esame che con metformina non sono stati modificati; in caso di intolleranza alle dosi, i pazienti sono stati esclusi dallo studio. Sono stati comunque considerati come trattati i soggetti che hanno assunto almeno una dose del farmaco in esame.

Dopo 26 settimane, i pazienti potevano continuare una fase di follow-up di 12 mesi.

L'end point primario di efficacia era la variazione di HbA1c dal basale alla 26^a settimana.

Gli end point secondari, registrati al basale ed alla 26^a settimana, comprendevano: percentuale di pazienti che aveva raggiunto livelli di HbA1c $< 7\%$ (come raccomandato dall'American Diabetes Association) o $\leq 6,5\%$ (come raccomandato dall'American Association of Clinical Endocrinologists, International Diabetes Federation e dal National Institute of Clinical Health and Excellence), glicemia a digiuno, glicemia postprandiale, peso corporeo, funzionalità delle β -cellule, profilo lipidico a digiuno, marker di rischio cardiovascolare, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, circonferenza addominale, rapporto vita/anca, soddisfazione per il trattamento ed un end point composito costituito da percentuale di soggetti con HbA1c $< 7\%$, senza ipoglicemia e con variazioni di peso ≤ 0 kg.

La valutazione della sicurezza comprendeva insorgenza di eventi avversi, ipoglicemia auto-riportata e parametri ematochimici specifici (compresa la calcitonina).

Su 665 pazienti randomizzati, il 99% ha ricevuto almeno una dose di farmaco e l'83% ha completato il trial. Il numero di abbandoni è stato simile nei gruppi trattati con liraglutide 1,8 mg e sitagliptin, ma è stato più elevato nel gruppo trattato con liraglutide 1,2 mg.

Nel confronto di superiorità, la riduzione di HbA1c (valore medio al basale 8,5%) è stata più evidente con entrambe le dosi di liraglutide rispetto a sitagliptin. Dopo 26 settimane, la riduzione media di HbA1c rispetto al basale è stata di -1,50% (IC 95% da -1,63 a -1,37) per liraglutide 1,8 mg; -1,24% (da -1,37 a -1,11) per liraglutide 1,2 mg e -0,90% (da -1,03 a -0,77) per sitagliptin.

Le differenze medie stimate tra i trattamenti sono state: -0,60% (da -0,77 a -0,43) per liraglutide 1,8 mg versus sitagliptin e -0,34% (da -0,51 a -0,16) per liraglutide 1,2 mg versus sitagliptin.

Un numero significativamente maggiore di soggetti ha raggiunto i livelli target di HbA1c con liraglutide rispetto a sitagliptin: per valori di HbA1c <7%, liraglutide 1,8 mg versus sitagliptin OR 4,50 (2,90-6,97), liraglutide 1,2 mg versus sitagliptin OR 2,75 (1,78-4,25), per valori di HbA1c ≤6,5% liraglutide 1,8 mg versus sitagliptin OR 4,25 (2,55-7,08), liraglutide 1,2 mg versus sitagliptin OR 2,11 (1,24-3,59).

Dopo 26 settimane, la riduzione media della glicemia a digiuno è stata significativamente maggiore con liraglutide che con sitagliptin: -2,14 mmol/l (da -2,43 a -1,84) per liraglutide 1,8 mg; -1,87 mmol/l (da -2,16 a -1,57) per liraglutide 1,2 mg e -0,83 mmol/l (da -1,13 a -0,54) per sitagliptin.

Il calo ponderale medio dopo 26 settimane è stato più significativo con liraglutide rispetto a sitagliptin: -3,38 kg (da -3,91 a -2,84) per liraglutide 1,8 mg; -2,86 kg (da -3,39 a -2,32) per liraglutide 1,2 mg e -0,96 kg (da -1,50 a -0,42) per sitagliptin.

Entrambe le dosi di liraglutide hanno determinato riduzioni significativamente maggiori della circonferenza addominale rispetto a sitagliptin, ma non per quanto riguarda il rapporto vita/anca.

Il 46% dei trattati con liraglutide 1,8 mg, il 37% dei trattati con liraglutide 1,2 mg ed il 14% dei trattati con sitagliptin ha conseguito l'end point secondario composito: liraglutide 1,8 mg versus sitagliptin OR 5,46 (3,37-8,85; p<0,0001), liraglutide 1,2 mg versus sitagliptin OR 3,45 (2,12-5,61; p<0,0001).

Con entrambe le dosi di liraglutide è stato riscontrato, rispetto a sitagliptin, un miglioramento di alcuni parametri della funzionalità delle β-cellule, ma non di altri.

Sitagliptin ha ridotto significativamente la pressione diastolica rispetto a liraglutide 1,8 mg, ma non rispetto a liraglutide 1,2 mg; la frequenza cardiaca è stata ridotta da sitagliptin ed aumentata da entrambe le dosi di liraglutide.

Per quanto riguarda il profilo lipidico, è stata riscontrata una maggiore riduzione del colesterolo totale con liraglutide 1,8 mg rispetto a sitagliptin.

Eventi avversi gravi sono stati riportati in ≤3% dei pazienti; i 2 decessi registrati non sono stati ritenuti correlati al trattamento in esame. Gli eventi avversi più comuni comprendevano sintomi gastrointestinali, soprattutto con liraglutide, infezioni ed infestazioni (frequenza simile tra i 2 gruppi). In un paziente trattato con liraglutide 1,2 mg è stata segnalata una neoformazione a livello tiroideo (l'esame istologico non ha però evidenziato segni di malignità).

Un episodio di ipoglicemia maggiore è stato riportato in un paziente trattato con liraglutide 1,2 mg, mentre episodi di ipoglicemia minore sono stati osservati in percentuale simile tra i 3 gruppi.

Non sono state evidenziate variazioni nella concentrazione serica di calcitonina (marker di funzionalità delle cellule C) né sono stati riscontrati casi di pancreatite.

Secondo questo studio in aperto, liraglutide è superiore a sitagliptin nel ridurre i livelli di HbA1c (probabilmente per un minor legame alle proteine plasmatiche e per una maggiore emivita) e risulta ben tollerata.

Tuttavia, anche se gli autori riferiscono un maggiore gradimento da parte dei pazienti per liraglutide 1,8 mg rispetto a sitagliptin, il profilo di tollerabilità gastrointestinale di quest'ultimo è migliore, in aggiunta alla somministrazione per via orale.

Inoltre, il maggior costo di liraglutide dovrebbe essere confrontato con il beneficio derivante dal miglior controllo glicemico e dalla riduzione del peso.

Molte informazioni importanti non sono ancora note, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento. Ad esempio non è chiaro come l'efficacia degli agonisti del recettore di GLP-1 rispetto agli inibitori di DPP-4 possa variare nel lungo termine, a seguito del progressivo declino della funzionalità delle β-cellule (responsabile della perdita del controllo glicemico) e come possa influenzare lo sviluppo e la progressione di complicanze croniche del diabete. La sicurezza a lungo termine rimane inoltre una questione aperta.

Poiché il diabete di tipo 2 può avere delle manifestazioni molto eterogenee, sarebbe opportuno adeguare il trattamento alle caratteristiche del singolo paziente.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Novo Nordisk, ditta produttrice di liraglutide.

Parole chiave: liraglutide/sitagliptin, diabete di tipo 2, RCT.

Riferimenti bibliografici

Pratley RE et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375:1447-56.

Sheen AJ, Radermecker RP. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet* 2010; 375:1410-2.

Anticonvulsivanti e rischio di suicidio, tentato suicidio o morte violenta

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nel 2008, la FDA ha pubblicato una metanalisi dei dati di 199 trial controllati versus placebo su 11 farmaci anticonvulsivanti nella quale è stato osservato che i pazienti trattati con questi farmaci presentavano, rispetto a quelli randomizzati al placebo, un rischio circa doppio di comportamenti o di ideazione suicidaria (0,43% versus 0,22%). Successivamente, la FDA ha disposto la modifica dei foglietti illustrativi di tutti gli anticonvulsivanti, includendo un *warning* sull'aumento del rischio di pensieri e comportamenti suicidari. La metanalisi, tuttavia, basata su un campione limitato e su un piccolo numero di eventi, rappresentati per la maggior parte dei casi solo da ideazioni suicidarie, non ha permesso di trarre conclusioni definitive sulla sicurezza dei singoli farmaci anticonvulsivanti.

L'obiettivo di questo studio di coorte è stato quello di valutare l'aumento del rischio di tentativi di suicidio o di suicidio portato a termine, di atti correlabili al suicidio combinati o di morte violenta associati a singoli anticonvulsivanti e in sottogruppi di pazienti.

Tale rischio quindi è stato confrontato in pazienti che iniziavano una terapia anticonvulsivante rispetto a quelli che assumevano un anticonvulsivante di riferimento (topiramato principalmente e carbamazepina secondariamente).

L'analisi è stata ristretta ai nuovi utilizzatori dei farmaci in studio per facilitare l'individuazione di eventi che si potevano verificare subito dopo l'inizio della terapia e per contribuire a definire il rapporto tra la durata d'uso e il livello di rischio.

I dati inclusi erano quelli compresi nel database HIRD (HealthCore Integrated Research Database) ed erano relativi a 14 Stati degli USA a partire dal gennaio 2004 (per 3 Stati i dati erano disponibili dal gennaio 2001).

La coorte comprendeva pazienti con età ≥ 15 anni che avevano iniziato una terapia anticonvulsivante tra luglio 2001 e dicembre 2006 e che avevano 6 mesi di iscrizione continua al piano sanitario precedenti la data di inizio del trattamento (data indice). La definizione di uso incidente richiedeva l'assenza di impiego di qualsiasi anticonvulsivante nei sei mesi precedenti la data indice.

Sono stati esclusi i soggetti trattati con più farmaci anticonvulsivanti alla data indice e per i quali, nei 6 mesi precedenti tale data, risultasse una diagnosi di tentato suicidio o condizioni mediche che potevano influenzare il rischio di atti suicidari, come cancro, HIV o lunga degenza (>30 giorni).

Gli anticonvulsivanti considerati sono stati: carbamazepina, etosuccimide, felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, pregabalin, primidone, tiagabina, topiramato, valproato e zonisamide.

Sono stati identificati 297.620 nuovi trattamenti anticonvulsivanti di cui 57.853 erano rappresentati dal topiramato. I farmaci più frequentemente prescritti sono stati gabapentin (48%), topiramato (19,4%), lamotrigina (7,5%) e valproato (6,2%).

Il follow-up medio totale del trattamento anticonvulsivante era di 91 giorni mentre quello relativo al topiramato è stato di 97 giorni. I pazienti che avevano iniziato la terapia con lamotrigina presentavano il periodo di trattamento più prolungato, con un follow-up medio di 109 giorni. I periodi di trattamento più brevi sono stati registrati per il fenobarbital e il pregabalin.

Entro 180 giorni dall'inizio del trattamento anticonvulsivante, si sono verificati 827 tentati suicidi o suicidi portati a termine e un totale di 868 eventi combinati.

Rispetto a topiramato, è stato osservato un aumento del rischio di tutti gli outcome per i nuovi trattamenti a base di gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina e valproato. In particolare, l'aumento del rischio di tentato suicidio o di suicidio completato è stato significativo per gabapentin (HR 1,42; 95% CI 1,11-1,80), lamotrigina (HR 1,84; 1,43-2,37), oxcarbazepina (HR 2,07; 1,52-2,80), tiagabina (HR 2,41; 1,65-3,52) e valproato (HR 1,65; 1,25-2,19). Risultati simili sono stati ottenuti per ogni evento suicidario o per la morte violenta. L'estensione dell'osservazione a 360 giorni non ha prodotto differenze sostanziali rispetto all'analisi relativa a 180 giorni di follow-up dall'inizio della terapia.

Un'analisi secondaria ha confermato, rispetto al topiramato, l'aumento del rischio di tentati suicidi e di suicidi portati a termine e della combinazione di atti suicidari e di morte violenta per gabapentin, oxcarbazepina e tiagabina.

Una limitazione dello studio è la sua natura esplorativa. Il fatto che nessuno studio precedente abbia valutato direttamente le relazioni tra i differenti farmaci anticonvulsivanti e il rischio di suicidio nelle cure routinarie, la grande dimensione del campione utilizzato e l'accesso alle informazioni dettagliate dei pazienti rende questa indagine utile per la pratica clinica.

Questa analisi esplorativa suggerisce che l'uso di gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, e tiagabina, rispetto al topiramato, può essere associato ad un aumento del rischio di atti suicidari o di morti violente.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da HealthCore Fellowship in Pharmacoepidemiology e da Pharmacoepidemiology Research and Training Fund of the Harvard School of Public Health.

Parole chiave: anticonvulsivanti, rischio di suicidio, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Paterno E et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. JAMA 2010; 303:1401-09.

Rischio di aborto spontaneo con il vaccino bivalente contro il papillomavirus umano (HPV) tipi 16 e 18: analisi aggregata di due RCT

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

In questo studio è stata effettuata un'analisi aggregata dei risultati di due distinti RCT di efficacia, di fase III, in doppio cieco al fine di valutare il rischio di aborto spontaneo associato al vaccino bivalente contro il papillomavirus umano (Cervarix[®]), utilizzando come controllo il vaccino dell'epatite A.

I due studi considerati sono stati il *PATRICIA* (*P*apilloma *T*RIal against *C*ancer In young Adults), multicentrico sponsorizzato da GSK e il *CVT* (*C*osta *R*ica *V*accine *T*rial), sponsorizzato dal

National Cancer Institute (NCI). Dopo che la prevista analisi ad interim dei dati ottenuti nello studio PATRICIA aveva dimostrato uno squilibrio nel tasso di aborto spontaneo tra i due bracci di trattamento, il *safety monitoring board* dello studio CVT ha richiesto la preparazione di un report sull'aborto spontaneo che fosse basato su risultati ottenuti nei due studi.

Le donne eleggibili nello studio, di età compresa tra 15 (studio PATRICIA) o 18 (studio CVT) e 25 anni, erano state randomizzate a ricevere tre dosi di vaccino, al basale ed a uno e sei mesi. Le donne avevano ricevuto o il vaccino HPV 16/18 formulato con l'adiuvante AS04 o un vaccino per l'epatite A (controllo), contenente 720 unità ELISA di un antigene virale inattivato con Alum, formulato in dosi da 0.5 ml. Ogni donna è stata sottoposta al test di gravidanza su un campione di urina prima di ogni vaccinazione; la vaccinazione veniva sospesa qualora il test fosse risultato positivo. Le donne potenzialmente fertili hanno accettato di utilizzare un contraccettivo, da un mese prima della prima vaccinazione fino a due mesi dopo l'ultima vaccinazione.

Le donne sono state seguite annualmente per un periodo di quattro anni dalla prima vaccinazione.

Entrambi gli studi hanno monitorato attivamente la sicurezza delle pazienti, comprese le informazioni sulla gravidanza e sul loro esito per l'intero periodo dello studio. Le pazienti sono state istruite affinché riferissero gli eventi avversi gravi correlati alla gravidanza in qualsiasi momento durante il follow-up. Qualsiasi anomalia in gravidanza o durante il parto e qualsiasi condizione clinica del neonato alla nascita, è stata documentata in moduli appropriati e riportati secondo la normativa locale e le linee guida della buona pratica clinica.

Tutti gli eventi avversi sono stati codificati con i codici MeDRA per lo studio PATRICIA e con l'edizione spagnola dell'ICD-10 per lo studio CVT. La data stimata di concepimento corrispondeva ai 14 giorni successivi l'ultima mestruazione.

L'aborto spontaneo è stato definito come l'interruzione della gravidanza entro 20 settimane dopo l'ultima mestruazione. La diagnosi di aborto è stata valutata tramite il giudizio clinico dello sperimentatore; un test di gravidanza positivo seguito da un risultato negativo è stato spesso considerato come interruzione della gravidanza. Sono state escluse dall'analisi le gravidanze molarie e quelle ectopiche poiché le loro cause erano probabilmente differenti dalla maggior parte degli altri aborti spontanei.

Ogni paziente ha ricevuto da una a tre dosi di vaccino. Sono stati calcolati i giorni fra le date di ogni vaccinazione e quelle di concepimento stimate. Per l'analisi dell'aborto spontaneo, è stato valutato l'effetto della vaccinazione in sottogruppi di gravidanze definite dal periodo tra il concepimento e la vaccinazione più recente. È stata valutata la probabilità di gravidanza e di gravidanza terminata con neonato nato vivo nel periodo successivo alla prima vaccinazione.

È stato utilizzato il rapporto tra le gravidanze perse prima della 20^o settimana di età gestazionale e il totale delle gravidanze, con una correzione per le gravidanze e gli aborti indotti che avrebbero potuto terminare con aborto spontaneo, per definire la percentuale di aborto spontaneo.

Sono state registrate 4.710 gravidanze per le quali è stato possibile stimare la data del concepimento per un campione di 26.130 donne randomizzate a uno dei vaccini. Dopo aver escluso le gravidanze che non rientravano nei criteri di inclusione, sono state valutate 3.599 gravidanze intrauterine, 2850 (79.2%) terminate con il parto di un neonato vivo, delle quali 2.620 (91.9%) a termine (più di 37 settimane), 373 (10.4%) terminate con un aborto spontaneo, 28 (0.8%) con la nascita di un neonato morto.

La frequenza stimata di aborto spontaneo è stata l'11.5% nel braccio HPV e il 10.2% nelle braccia di controllo, frequenze comprese nei range internazionali attesi.

Nell'analisi secondaria descrittiva, la frequenza di aborto spontaneo è stata il 14.7% nel braccio trattato con il vaccino HPV e il 9.1% nel braccio di controllo per le gravidanze iniziate entro tre mesi dalla vaccinazione più recente.

Lo studio non ha evidenziato un aumento significativo della frequenza di aborto spontaneo nelle donne che avevano ricevuto il vaccino Cervarix[®] contro l'HPV rispetto alle donne del braccio di controllo (vaccino epatite A).

Il lieve aumento rilevato nel rischio di aborto spontaneo nel sottogruppo di gravidanze concepite entro tre mesi dalla vaccinazione è verosimilmente casuale, ma aumenta la preoccupazione per un vaccino che probabilmente è destinato a milioni di donne in età fertile.

Conflitto di interesse: lo studio CVT è stato finanziato dal National Cancer Institute mentre il PATRICIA da GSK Biologicals, produttore di Cervarix[®]. Alcuni autori dichiarano vari conflitti di interesse.

Parole chiave: aborto spontaneo, vaccino HPV 16/18, analisi aggregata di RCT.

Riferimento bibliografico

Wacholder S et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 340: doi:10.1136/bmj.c712.

Prevenzione del cancro al seno: un aggiornamento dello studio NSABP-STAR (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol P-2, Study of Tamoxifen and Raloxifene)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Nonostante la notevole efficacia nella prevenzione del cancro al seno, l'impiego del tamoxifene è limitato dall'aumento del rischio di cancro dell'endometrio e di eventi tromboembolici.

Nello studio STAR (*Vogel VG et al. JAMA 2006;295:2727-41*) è stato effettuato un confronto diretto tra tamoxifene e raloxifene in 19.747 donne sane in postmenopausa ad elevato rischio di sviluppare cancro al seno. Dopo 47 mesi di follow-up, i risultati preliminari dello studio non hanno evidenziato alcuna differenza significativa tra i due bracci di trattamento sull'incidenza di cancro al seno invasivo, con una stima di riduzione del rischio per entrambi del 50% circa rispetto al non trattamento. Il raloxifene, tuttavia, non ha mostrato la medesima efficacia del tamoxifene nella riduzione del rischio dell'incidenza di cancro al seno non invasivo.

La valutazione del profilo di tossicità e di sicurezza ha favorito il gruppo trattato con raloxifene nel quale è stata osservata un'incidenza inferiore di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare, di cataratta e di isterectomia per patologie benigne. Il gruppo raloxifene inoltre è stato associato ad una riduzione non significativa di cancro all'endometrio.

In questa sede, si presenta un aggiornamento dello studio che descrive un follow-up mediano di 81 mesi su un totale 19.490 donne di cui 9.736 trattate con tamoxifene 20 mg/die e 9.754 con raloxifene 60 mg/die.

L'aggiornamento dei risultati era relativo all'end point primario (incidenza di cancro al seno invasivo) e a tutti gli end point secondari chiave (cancro al seno non invasivo, carcinoma dell'endometrio, altre neoplasie, eventi vascolari).

Nella prima analisi dello studio STAR non era stata osservata nessuna differenza tra i due gruppi di trattamento in relazione agli end point secondari quali cardiopatia ischemica, stroke e fratture osteoporotiche. Poichè questi dati sono stati confermati nel lungo termine, tali end point non sono stati inclusi nell'aggiornamento.

Sono state incluse nello studio donne in postmenopausa di età ≥ 35 anni e con un rischio predittivo di cancro al seno a 5 anni $\geq 1,66$ in base al modello di Gail, non trattate con tamoxifene o raloxifene, terapia ormonale, contraccettivi orali o androgeni da almeno tre mesi prima della randomizzazione;

con nessuna terapia in corso a base di warfarin o colestiramina; con anamnesi negativa per stroke, TIA, embolia polmonare o trombosi venosa profonda; non affette da fibrillazione atriale, diabete o ipertensione non controllati; nessun disturbo psichiatrico che avesse potuto interferire con l'aderenza alla terapia; nessuna restrizione a svolgere le normali attività; nessuna storia di precedenti tumori maligni, eccetto carcinoma delle cellule basali o squamose della cute, carcinoma *in situ* della cervice o carcinoma lobulare *in situ* del seno.

Le 19.490 donne incluse nell'aggiornamento erano prevalentemente caucasiche (93,5%), di età media 58,5 anni, sottoposte ad isterectomia prima dell'arruolamento nel 51,5% dei casi, con una parente di 1° grado con storia di cancro al seno nel 70%, con una storia di iperplasia atipica al seno nel 23% dei casi. Il rischio predittivo medio a 5 anni di cancro al seno era del 4,03%.

La durata media del trattamento è stata di 43,5 mesi per il gruppo tamoxifene e di 46,8 per il gruppo raloxifene.

Cancro al seno

Relativamente all'end point primario, rispetto ai risultati precedenti, è stata osservata una differenza significativa tra i gruppi di trattamento con 310 casi di cancro al seno invasivo nel braccio raloxifene versus 247 con tamoxifene (RR 1,24; 95% CI 1,05-1,47; p=0,01). Ciò indicava un'incidenza di cancro al seno invasivo maggiore del 24% con raloxifene rispetto a tamoxifene.

Per quanto attiene all'incidenza di cancro al seno non invasivo (end point secondario), nell'analisi precedente la differenza in termini di significatività statistica tra raloxifene e tamoxifene era borderline (RR 1,40; 0,98-2,00; p=0,052). L'analisi aggiornata ha evidenziato una differenza ancora meno significativa rispetto al report originario tra i due gruppi (137 casi versus 111; RR 1,22; 0,95-1,59; p=0,12).

La differenza tra i due gruppi sembrava essere circoscritta ai casi di carcinoma duttale *in situ* o ai casi misti di carcinoma duttale *in situ* e lobulare *in situ*.

Patologie dell'endometrio

L'incidenza di carcinoma invasivo dell'endometrio è risultata significativamente inferiore nel gruppo raloxifene rispetto al tamoxifene (37 casi vs 65; RR 0,55; 0,36-0,83; (p=0,003), con un tasso medio annuale per 1000 di 1,23 per raloxifene rispetto a 2,25 per tamoxifene.

L'incidenza media annuale di iperplasia uterina (la maggior parte delle quali non atipiche) è stata 5 volte maggiore nel braccio tamoxifene rispetto a raloxifene (126 casi vs 25; RR 0,19; 0,12-0,29).

Altre neoplasie

Il confronto tra i due gruppi in termini di tassi medi annuali di carcinomi invasivi in siti diversi dal seno e dall'utero non ha mostrato differenze significative, confermando i dati precedenti.

Eventi tromboembolici

L'incidenza di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda è stata significativamente più elevata con tamoxifene rispetto a raloxifene (202 casi vs 154; RR 0,75; 0,60-0,93; p=0,007).

In conclusione, l'aggiornamento dello studio STAR evidenzia che sia raloxifene che tamoxifene rappresentano delle valide strategie preventive in donne in post-menopausa ad elevato rischio di cancro al seno.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto grant da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: raloxifene, tamoxifene, cancro al seno, RCT.

Riferimento bibliografico

Vogel VG et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076.

Vaccinazione antinfluenzale e trattamento con antagonisti della vitamina K: un RCT versus placebo, cross-over, in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Ogni anno, milioni di persone si vaccinano contro il virus dell'influenza. Molti di questi soggetti sono anziani e affetti da malattie croniche che richiedono trattamenti farmacologici, inclusa la terapia anticoagulante con gli antagonisti della vitamina K (VKA), tra i quali quello più comunemente usato è il warfarin.

La dose terapeutica di VKA, essendo soggetta ad un'elevata variabilità inter e intra-individuale, viene individuata monitorando i valori di INR. Una delle cause più rilevanti della variabilità dell'INR è la somministrazione contemporanea di farmaci capaci di aumentare o di diminuire gli effetti dei VKA.

Lo scopo di questo studio prospettico (effettuato da ricercatori italiani) è stato valutare le variazioni di INR e della dose settimanale di warfarin dopo la vaccinazione antinfluenzale, monitorando i pazienti per i relativi eventi emorragici e trombotici al fine di valutare la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino antinfluenzale nei pazienti che ricevevano VKA.

Sono stati inclusi pazienti di almeno 18 anni con regime VKA stabile (definito come un trattamento di durata >6 mesi e una recente storia di 3 INR consecutivi in tre settimane diversi nel *range* terapeutico) ed indicazione per il vaccino antinfluenzale.

I pazienti sono stati arruolati se il loro INR rientrava nel *range* terapeutico $\pm 0,6$ U alla settimana -2 e $\pm 0,5$ U alla settimana -1.

I criteri di esclusione sono stati: sensibilità al vaccino o ai suoi componenti; breve aspettativa di vita (<6 mesi); intervento chirurgico programmato entro 6 mesi; rifiuto a firmare il consenso informato. A tempi prestabiliti, i pazienti hanno compilato un questionario riguardante gli effetti avversi ischemici o emorragici o le reazioni avverse relative alla vaccinazione.

Lo studio aveva 3 end point principali: variazioni dell'INR, variazioni della dose settimanale di warfarin (entrambe valutate come variazioni durante i 28 giorni successivi la somministrazione del vaccino o del placebo) e follow-up dei pazienti per gli eventi clinici relativi al trattamento (eventi avversi durante il periodo dello studio ed entro 6 mesi dal follow-up).

Un secondo obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in accordo ai criteri di immunogenicità.

Tutti i pazienti sono stati immunizzati con un'iniezione, a livello del muscolo deltoide, di vaccino antinfluenzale adiuvato con MF-59, almeno un mese prima del periodo di massima diffusione del virus. In seguito, i pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi: sequenza vaccino-placebo (VP) e sequenza placebo-vaccino (PV).

Nel periodo 1 i pazienti randomizzati a VP ricevevano il vaccino, mentre gli altri il placebo; era previsto un tempo di *wash-out* di 14 giorni, a cui è seguito il periodo 2: i pazienti hanno ricevuto un trattamento alternativo rispetto a quello del primo periodo. L'infermiere che ha somministrato il farmaco era il solo individuo a conoscenza del contenuto della preparazione e non ha avuto nessun altro ruolo nello studio.

L'INR è stato valutato con prelievo capillare al basale e ai giorni 7, 14 e 28 dopo somministrazione del vaccino o del placebo. Ai tempi 0 e 28 di ogni periodo sono stati analizzati, per ogni paziente, gli antigeni influenzali e l'INR tramite prelievo venoso. L'INR è stato misurato nel plasma fresco entro 2 ore dalla venipuntura utilizzando come metodo il tempo di protrombina.

L'immunogenicità del vaccino antinfluenzale è stata valutata in accordo ai criteri della Commissione della Comunità Europea per la vaccinazione antinfluenzale nelle persone anziane. I principali outcome dello studio sono stati valutati utilizzando un modello *linear mixed-effects* per dati longitudinali e multilivello.

Sono stati arruolati 104 pazienti (57 maschi e 47 femmine), 4 dei quali non hanno aderito al protocollo e quindi hanno abbandonato lo studio.

Complessivamente, 51 pazienti sono stati randomizzati a PV e 53 a VP, le caratteristiche basali erano simili, con l'eccezione del sesso (rapporto maschio/femmina 0,82 in PV e 1,79 in VP) che è stato di conseguenza incluso come covariata nel modello *mixed-effect*.

L'INR medio è stato simile tra i due trattamenti e nelle due sequenze di studio. Nel gruppo VP l'INR medio è stato 2,63 nel periodo 1 e 2,67 nel periodo 2; nel gruppo PV i valori sono stati rispettivamente 2,63 e 2,53. Nel gruppo VP la dose media settimanale di warfarin è stata 31,91 mg nel periodo 1 e 31,15 mg nel periodo 2; nel gruppo PV i valori sono stati rispettivamente 29,88 e 30,27. Rispetto alle dosi somministrate prima dell'arruolamento, nel periodo di studio non vi sono state significative variazioni della dose settimanale in relazione alla tipologia di trattamento assegnata.

La percentuale di tempo in cui i pazienti sono stati nel *range* terapeutico è stata 70,7% dopo la vaccinazione e 72,4% dopo il placebo ($p=0,57$). Complessivamente, il 97,4% dei pazienti rientrava nel *range* terapeutico ± 1 U dopo la vaccinazione e il 95,8% dopo il placebo, entro $\pm 0,5$ U rimaneva rispettivamente l'89,4% e l'87,8%. Queste differenze non sono state statisticamente significative.

L'analisi degli stessi dati, effettuata usando un modello *linear mixed-effects* per dati longitudinali e multilivello ha confermato che le variazioni dell'INR e della dose settimanale di warfarin erano indipendenti dalla vaccinazione e totalmente dovute alla variabilità inter- ed intra-paziente.

Tra i pazienti in studio non ci sono stati eventi fatali né sanguinamenti maggiori, ma 11 eventi emorragici mucocutanei minori. I valori dei titoli degli anticorpi inibenti emagglutinazione a 28 giorni di distanza dalla vaccinazione antinfluenzale non sono stati statisticamente differenti tra VP e PV. Tutti i pazienti hanno presentato un'adeguata immunogenicità ai 3 vaccini sulla base dei criteri della Commissione della Comunità Europea per la vaccinazione antinfluenzale nelle persone anziane. Dopo la vaccinazione la percentuale di pazienti sieroprotetti variava dal 92% (contro antigene vaccino influenza AH1N1) al 100% (contro antigene vaccino influenza AH3N2).

Lo studio presenta tre limiti che meritano attenzione: primo, per monitorare l'INR è stato usato un metodo capillare, tuttavia ai tempi 0 e 28 l'INR è stato monitorato sia a livello capillare che venoso, riscontrando una buona correlazione tra i due metodi. Secondo, al momento della programmazione del lavoro i dati per il calcolo della dimensione del campione erano incompleti. Terzo, gli autori non hanno analizzato la conta e la funzionalità piastrinica e non hanno valutato la possibile correlazione tra eventi di sanguinamento osservati e disordini piastrinici causati dalla vaccinazione o dall'infezione virale.

La vaccinazione antinfluenzale non ha causato variazioni dell'INR e della dose settimanale di warfarin e non vi è stata interazione tra la vaccinazione e i trattamenti VKA.

La vaccinazione antinfluenzale può quindi essere somministrata con sicurezza ai pazienti con regime VKA stabile, senza la necessità di incrementare la frequenza del monitoraggio dell'INR.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: vaccinazione antinfluenzale, antagonisti vitamina K, RCT.

Riferimento bibliografico

Iorio A. et al. Influenza vaccination and vitamin K antagonist treatment. Arch Intern Med. 2010; 170: 609-16.

Infliximab, azatioprina o terapia combinata nel morbo di Crohn: lo studio SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease)

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Nel morbo di Crohn, i sintomi di grado lieve o moderato sono trattati con mesalazina, budesonide o corticosteroidi sistemici tuttavia, nei pazienti in cui la terapia di prima linea fallisce, in particolare in quelli che sviluppano dipendenza o non rispondono più al trattamento con corticosteroidi, sono frequentemente prescritte azatioprina e 6-mercaptopurina.

L'infliximab e altri anticorpi monoclonali anti-TNF (Tumor Necrosis Factor), utilizzati nei pazienti in cui le terapie convenzionali hanno fallito, si sono dimostrati efficaci nella fase di induzione e di mantenimento della remissione del morbo di Crohn.

L'obiettivo dello studio SONIC è stato confrontare l'efficacia di infliximab, azatioprina e dell'associazione dei due farmaci nell'induzione e nel mantenimento della remissione del morbo di Crohn in assenza di corticosteroidi.

Lo studio, RCT in doppio cieco, multicentrico, della durata di 30 settimane con un'estensione di ulteriori 20 settimane durante le quali è stata mantenuta la cecità, è stato condotto nel periodo marzo 2005-novembre 2008.

I criteri di inclusione comprendevano: pazienti di età ≥ 21 anni, affetti da morbo di Crohn da almeno 6 settimane precedenti l'arruolamento, con un punteggio CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) compreso tra 220 e 450, dipendenti da corticosteroidi o non responder ad un trattamento di almeno 4 settimane con mesalazina $\geq 2,4$ g/die o con budesonide ≥ 6 mg/die. Nessuno dei soggetti era stato precedentemente trattato con azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato o un anti-TNF.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da sindrome dell'intestino corto, stomia, stenosi sintomatica, ascesso, storia di recente intervento chirurgico all'addome (entro i 6 mesi precedenti), storia di tubercolosi o di altre infezioni granulomatose, esito positivo alla radiografia al torace o al test cutaneo della tubercolina con derivati proteici purificati, infezioni opportuniste (entro i 6 mesi precedenti), epatite B o C, HIV, sclerosi multipla, cancro, fenotipo mutante omozigote o eterozigote della tiopurina metiltransferasi.

I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento: infliximab per infusione endovenosa alla dose di 5 mg/kg + placebo per via orale, azatioprina per via orale alla dose di 2.5 mg/kg + placebo per infusione, associazione di infliximab + azatioprina.

Le infusioni sono state effettuate alle settimane 0, 2, 6 e poi ogni 8 settimane. I pazienti sono stati seguiti fino alla settimana 30, quando hanno avuto la possibilità di continuare a ricevere la terapia assegnata per altre 20 settimane in cieco, per un follow-up della durata totale di 50 settimane. Durante il follow-up, sono state condotte interviste telefoniche con l'obiettivo di raccogliere segnalazioni di eventi avversi gravi e correlati all'uso di farmaci concomitanti, 4 settimane dopo il completamento del periodo di 30 o di 50 settimane oppure in seguito all'abbandono del trial.

La somministrazione di mesalazina è stata proseguita ad una dose stabile mentre era consentito l'uso di corticosteroidi sistemici la cui dose poteva essere mantenuta, aumentata o ridotta fino alla settimana 14. In seguito, la dose di corticosteroidi poteva essere titolata fino a un massimo di 5 mg/settimana.

I campioni di sangue sono stati prelevati alle settimane 0 e 26 per la valutazione dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) e alle settimane 0, 30, e 46 per la presenza di anticorpi anti-infliximab.

L'end point primario di efficacia era il tasso di remissione clinica in assenza di corticosteroidi alla settimana 26.

Gli end point secondari comprendevano i tassi di remissione clinica in assenza di corticosteroidi in altre fasi dello studio.

Ulteriori end point secondari erano la percentuale di pazienti con guarigione della mucosa alla settimana 26 (valutati tra i soggetti con ulcerazioni al basale), tasso di ogni remissione, risposta-70 e risposta-100 (definite come riduzione al basale del punteggio CDAI di almeno 70 e 100 punti rispettivamente), punteggio IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), dose di corticosteroidi ad ogni raccolta dati (alle settimane 0, 2, 6, 10, 18, 26, 34, 42, 50) e variazioni dei livelli di PCR dal basale alla settimana 26.

Dei 508 pazienti randomizzati, 170 hanno ricevuto azatioprina, 169 infliximab e 169 l'associazione dei due farmaci. In totale, 318 pazienti hanno completato le 30 settimane dello studio e, di questi, 280 sono entrati nelle 20 settimane di estensione del trial.

Per quanto riguarda l'end point primario, alla settimana 26, il 56.8% dei pazienti trattati con la terapia di associazione, il 44.4% di quelli trattati con infliximab e il 30% dei trattati con azatioprina hanno mostrato una remissione clinica in assenza della somministrazione di corticosteroidi ($p=0.006$ per il confronto infliximab vs azatioprina; $p<0.001$ per il confronto terapia di associazione vs azatioprina; $p=0.02$ per il confronto terapia di associazione vs infliximab).

Al basale, le ulcerazioni della mucosa sono state rilevate in 325 pazienti: il 65.7% nel gruppo trattato con l'associazione, il 58.6% in quello trattato con infliximab e il 67.6% con azatioprina. Alla settimana 26, la guarigione della mucosa è stata evidenziata nel 43.9% dei pazienti trattati con l'associazione, nel 30.1% di quelli trattati con infliximab e nel 16.5% con azatioprina ($p=0.02$ per infliximab vs azatioprina; $p<0.001$ per la terapia di associazione vs azatioprina; $p=0.06$ per la terapia di associazione vs infliximab).

Relativamente agli altri end point secondari, alle settimane 34, 42 e 50, i risultati migliori sono stati osservati con la terapia di associazione e con la monoterapia con infliximab rispetto ad azatioprina. Alla settimana 26, nei sottogruppi di pazienti con livelli basali di PCR più alti o con lesioni della mucosa al basale o con entrambe le condizioni, il tasso di remissione clinica in assenza di corticosteroidi è stato maggiore sia con la terapia di associazione che con infliximab rispetto ad azatioprina.

Fino alla settimana 50, l'incidenza di eventi avversi è stata in genere simile nei tre gruppi di trattamento. Le reazioni al sito di infusione si sono manifestate nel 5% dei pazienti in trattamento con la terapia di associazione, nel 16.6% dei trattati con infliximab e nel 5.6% di quelli trattati con azatioprina. La tubercolosi si è sviluppata in un solo paziente trattato con la terapia di associazione 3 mesi dopo la negatività al test cutaneo alla tubercolina e alla radiografia toracica; il paziente è guarito dopo il trattamento antitubercolare.

Nel gruppo trattato con azatioprina sono stati registrati due casi di cancro al colon e un decesso per sepsi da colectomia.

Lo studio presenta alcuni limiti, quali: esclusione dei pazienti caratterizzati da fenotipo eterozigote della tiopurina metiltrasferasi che danno migliore risposta al trattamento con azatioprina, impossibilità di determinare la superiorità della terapia di associazione rispetto monoterapia con infliximab dopo fallimento del trattamento con azatioprina.

Nel morbo di Crohn di grado moderato-severo, la monoterapia con infliximab e la terapia di associazione di infliximab + azatioprina hanno mostrato un tasso significativamente più alto di remissione clinica libera da corticosteroidi rispetto al trattamento con azatioprina da sola.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Centocor Ortho Biotech e da Schering-Plough. Alcuni autori hanno ricevuto grant da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: morbo di Crohn, azatioprina/infliximab, RCT.

Riferimento bibliografico

Colombel JF et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010; 362: 1383-95.

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

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.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

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.