



Newsletter numero 93 del 15.01.2012

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

- Ospedalizzazioni di emergenza per ADR da farmaci negli anziani americani
- I farmaci antinfiammatori non steroidei nella schizofrenia: pronti per l'uso o un buon inizio? Una metanalisi
- L'assunzione al momento di coricarsi di farmaci antipertensivi diminuisce il rischio cardiovascolare in pazienti con nefropatia cronica
- Studio randomizzato, a singolo cieco su minoxidil in schiuma al 5% 1 volta/die verso minoxidil soluzione al 2% 2 volte/die nel trattamento dell'alopecia androgenica nelle donne
- Associazione tra esposizione prenatale a corticosteroidi e mortalità e sviluppo neurologico nei bambini nati tra la 22^a e la 25^a settimana di gestazione.
- Agonisti dopaminergici e complicanze ischemiche in pazienti con Parkinson: uno studio caso-controllo
- Effetti metabolici della terapia con liotironina nell'ipotiroidismo: uno studio randomizzato, doppio cieco, incrociato su liotironina vs levotiroxina.
- Valutazione d'efficacia e sicurezza di tolvaptan nello scompenso cardiaco in pazienti con sovraccarico di volume nonostante l'utilizzo di diuretici convenzionali: studio di fase III in aperto
- Fludarabina in associazione con alemtuzumab vs fludarabina in monoterapia in pazienti precedentemente trattati per leucemia linfocitica cronica: uno studio clinico randomizzato di fase III

Ospedalizzazioni di emergenza per ADR da farmaci negli anziani americani

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Serena Bodei

Le ADR da farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR) sono importanti cause di ospedalizzazione negli anziani. E' probabile che queste ospedalizzazioni aumentino di pari passo con l'incremento della durata della vita media degli americani, che quindi presentano un maggior numero di patologie croniche concomitanti che devono essere trattate con diversi farmaci. Tra gli adulti con ≥ 65 anni, il 40% assume dai 5 ai 9 farmaci ed il 18% 10 o più farmaci. In uno studio precedente, si è sottolineato come i farmaci classificati come "potenzialmente inappropriati" siano responsabili solo del 3,6% di accessi al Pronto Soccorso (PS) per ADR negli anziani, mentre tre farmaci (warfarin, insulina e digossina) sono responsabili del 33,3% delle emergenze.

Utilizzando dati di sorveglianza sanitaria pubblica rappresentativi a livello nazionale, sono stati stimati, in pazienti con ≥ 65 anni, frequenza e tasso di ospedalizzazione successive agli accessi in PS per ADR, valutando anche il contributo dei singoli farmaci, compresi quelli classificati come ad alto rischio o inappropriati dalle vigenti disposizioni nazionali di assistenza sanitaria di qualità.

L'obiettivo finale sarebbe quello di ridurre del 20% il numero di ospedalizzazioni entro la fine del 2013, rappresentando ciò un'opportunità per ridurre i danni ai pazienti ed i costi dell'assistenza sanitaria.

I dati, raccolti dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2009, provengono da 58 ospedali non pediatrici inclusi nei progetti NEISS e CADES (*National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance*), un campione rappresentativo a livello nazionale degli ospedali statunitensi, con un minimo di sei posti letto ed un PS. Nello studio sono stati inclusi pazienti con ≥ 65 anni con ospedalizzazione attribuibile all'uso di un farmaco o ad ADR farmaco-specifica, a seguito di un accesso in PS. Nella categoria "farmaci" sono state incluse specialità medicinali assunte su prescrizione medica, prodotti da banco, vaccini e supplementi dietetici. Sono state definite ospedalizzazione i ricoveri ordinari, quelli osservazionali (valutazione limitata nel tempo, trattamento e rivalutazione, tipicamente da <24 a 48 ore) ed il trasferimento in un altro ospedale. Le ADR sono state classificate come reazioni allergiche (immuno-mediate), effetti avversi farmacologici o idiosincrasici indesiderati che si sono presentati alla dose raccomandata o overdose non intenzionale (dose eccessiva o superiore a quella terapeutica). Sono state incluse, inoltre, ADR da ascrivere ai metodi di somministrazione dei farmaci e reazioni a vaccini. Assunzioni volontarie a scopo suicida, abuso, fallimenti terapeutici e sospensione del trattamento non sono stati considerati nell'analisi. Le descrizioni delle ADR (diagnosi e manifestazioni cliniche) sono state ulteriormente delineate grazie all'impiego del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versione 9.1.

L'endpoint primario era rappresentato dall'ospedalizzazione dopo l'accesso in PS per ADR. Ogni ospedalizzazione è stata descritta in relazione all'età ed al sesso del paziente, al tipo di ADR, ai farmaci implicati ed al numero di farmaci concomitanti. L'endpoint secondario era rappresentato dall'ospedalizzazione dopo l'accesso in PS per un'ADR a causa di un farmaco attualmente designato come "ad alto rischio", dall' *Healthcare Effectiveness Data and Information Set* (HEDIS, database che misura l'efficienza dei piani di assistenza sanitari statunitensi) del 2011, o "potenzialmente inappropriato", da parte dei nuovi criteri di Beers (elenco di farmaci potenzialmente inappropriati quando prescritti alla popolazione anziana).

Su un totale di 12.666 casi, sono stati stimati circa 265.802 accessi in PS (95%IC, 184.040-347.563) per ADR verificatisi annualmente dal 2007 al 2009 tra persone con ≥ 65 anni. Si stima che il 37,5% di questi accessi (99.628; 95%IC, 55.531 - 143.724) abbia richiesto l'ospedalizzazione: l'entrata in degenza (34,1%; 95%IC, 27,7 - 40,5), l'entrata in osservazione (2,2%; 95%IC, 1,2 - 3,3) ed il trasferimento in un altro ospedale (1,1%; 95%IC, 0,5 - 1,7). Quasi la metà dei ricoveri (48,1%; 95%IC, 44,6 - 51,6) riguardava anziani con ≥ 80 anni. Il tasso di ospedalizzazione è 3,5 volte più elevato nei soggetti con ≥ 85 anni rispetto a quelli di età compresa fra 65 e 69 anni (4,6 per 1.000 [95%IC, 2,5 - 6,8] vs 1,3 [95%IC, 0,7 - 1,8]). Gli accessi in PS che hanno comportato ospedalizzazione, rispetto a quelli che non l'hanno richiesta, sono stati causati con maggiori probabilità da overdose non intenzionali (65,7% vs 45,7%) e si sono verificati in pazienti in politerapia con cinque o più farmaci (54,8% vs

39,9%). Le cinque più comuni categorie terapeutiche implicate nelle ospedalizzazioni per ADR (con una percentuale di ospedalizzazione per ADR pari all'88,3% [95%IC; 84,7 - 91,9]), sono rappresentate da agenti ematologici, endocrini, cardiovascolari, farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale ed antifettivi. Si stima che circa 21.010 ospedalizzazioni (95%IC; 10.126 - 31.894) siano state dovute ad eventi emorragici associati all'assunzione di warfarin, che rappresentano il 63,3% (95%IC; 56,9 - 69,8) di tutti i ricoveri legati a warfarin. Si stima che circa l'88,1% (95%IC; 78,7 - 97,5) delle ospedalizzazioni correlate all'assunzione di antiaggreganti fosse per emorragie. Quasi tutti i ricoveri attribuiti a farmaci endocrini erano per ipoglicemia (94,6%). In circa due terzi di questi ricoveri (66,6%; 95%IC, 56,9 - 76,3) i pazienti presentavano sintomi neurologici (perdita di coscienza, convulsioni, alterazioni dello stato mentale o altre sequele neurologiche). Per quanto riguarda i ricoveri attribuiti ad agenti cardiovascolari, si stima che un terzo fosse per squilibri elettrolitici o liquido-volume o debolezza non specifica (33,2%), il 68,9% degli accessi in PS per questi sintomi ha comportato ospedalizzazione. Le quattro tipologie di medicinali responsabili di due terzi delle ospedalizzazioni per ADR (67%; 95%IC, 60 - 74,1), anche a seguito della stratificazione per sesso ed età, sono warfarin (33,3%), insuline (13,9%), antiaggreganti (13,3%) ed ipoglicemizzanti orali (10,7%). Quasi tutti questi accessi in PS sono ascrivibili ad overdose accidentali (warfarin 95,1%; 95%IC 91,7 - 98,4; insulina 99,4%; 95%IC 98,7 - 100; ipoglicemizzanti orali 99,1%; 95%IC 98,1 - 100). Nell'ambito delle ospedalizzazioni attribuite a warfarin, nel 12,5% degli accessi (95%IC, 6,7 - 18,3), è stato implicato un altro farmaco, nella maggior parte dei casi un farmaco antiaggregante orale (6,7%; 95%IC, 3,2 - 10,2). Per le ADR da insuline, è stata implicata l'associazione con un altro farmaco nel 15,4% dei casi (95%IC, 7,9 - 22,9): spesso un ipoglicemizzante orale (10,1%; 95%IC, 6,3-14,0). Circa l'1,2% delle ospedalizzazioni per ADR sono state attribuite a farmaci "ad alto rischio" ed il 6,6% a farmaci "potenzialmente inappropriati". Dei farmaci comunemente implicati, la digossina (farmaco "potenzialmente inappropriato") ha il terzo tasso più elevato di ospedalizzazione per ADR (5,0 ospedalizzazioni per 10.000 accessi [95%IC, 2,3 - 7,8]). Quando la digossina è stata esclusa, il tasso di ospedalizzazioni per i farmaci "potenzialmente inappropriati" secondo i criteri Beers è stato quasi dimezzato (0,6 ospedalizzazioni per 10.000 accessi [95%IC, 0,3 - 0,8]).

Questo studio fornisce stime nazionali dettagliate e tassi di ospedalizzazioni per ADR negli anziani statunitensi. I limiti dello studio sono dovuti al fatto che è possibile che vi sia stata una sottostima del numero di accessi in PS seguiti da ospedalizzazione; i dati non includono quei pazienti che sono stati ricoverati per approfondimenti diagnostici o indirizzati ad altre strutture ospedaliere senza essere prima accettati dal PS; NAMCS e dal NHAMCS non forniscono dati relativi all'esposizione per anno ai farmaci nel singolo soggetto; infine, sono stati esclusi i farmaci prescritti in casa di cura, in centri di chirurgia ambulatoriale, alla dimissione da una struttura ospedaliera e per telefono o via e-mail.

Si stima che tra la popolazione anziana statunitense si verificano annualmente circa 99.628 ospedalizzazioni di emergenza per ADR, molte delle quali sono per effetti sovraterapeutici. Il warfarin è stato coinvolto in circa un terzo di queste ospedalizzazioni; insuline, agenti antiaggreganti ed ipoglicemizzanti orali per un altro terzo circa. I farmaci "ad alto rischio" o "potenzialmente inappropriati" sono stati raramente implicati.

Sforzi coordinati al fine di promuovere la gestione sicura di farmaci antitrombotici ed ipoglicemizzanti potrebbero rappresentare un'importante arma per ridurre eventuali danni ai pazienti e per ridimensionare la spesa sanitaria. Si pensi, infatti, che il costo delle ospedalizzazioni per emorragie associate a warfarin si aggira intorno a centinaia di milioni di dollari annui.

Parole chiave: ADR, ospedalizzazioni, anziani

Riferimenti bibliografici

Budnitz DS et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 2011 Nov 24;365(21):2002-12.

I farmaci antinfiammatori non steroidei nella schizofrenia: pronti per l'uso o un buon inizio? Una metanalisi

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

La schizofrenia è un disturbo mentale severo che, con una prevalenza a livello mondiale di circa l'1%, rappresenta un peso significativo sulla salute globale. Nonostante i farmaci antipsicotici, introdotti nel 1950, abbiano migliorato il quadro clinico della schizofrenia, essa rimane causa di considerevoli morbilità e mortalità. Con il passare degli anni, diverse terapie farmacologiche, tra cui farmaci antidepressivi, anticonvulsivanti, litio, benzodiazepine, acidi grassi e vitamine, sono state associate ai farmaci antipsicotici, ma nessuna di queste ha dimostrato comprovati dati di efficacia.

Rimane ancora poco chiara la patogenesi della schizofrenia, ma diverse evidenze scientifiche suggeriscono che l'infiammazione a livello del Sistema Nervoso Centrale giochi un ruolo fondamentale e che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possano quindi essere i potenziali candidati per nuove terapie di associazione.

Sono stati condotti diversi studi clinici nei quali i FANS sono stati aggiunti alla terapia con farmaci antipsicotici per migliorare l'efficacia clinica; la numerosità dei pazienti, tuttavia, è modesta e non è stato possibile giungere a risultati conclusivi.

Includendo tutti gli studi randomizzati in doppio cieco e controllati verso placebo, che abbiano valutato l'efficacia dei FANS come terapia aggiuntiva in associazione al trattamento antipsicotico nella schizofrenia, l'obiettivo principale di questa metanalisi è quello di aumentare la potenza statistica dei risultati ottenuti nei singoli studi, dando anche una risposta complessiva sull'efficacia dei FANS nella riduzione dei sintomi totali, positivi e negativi della schizofrenia.

A tale scopo è stata svolta una ricerca elettronica usando MEDLINE, Embase, il sito web clinicaltrials.gov, la Cochrane Schizophrenia Group e la Cochrane Database of Systematic Reviews, inserendo i termini: *schizofrenia*, *FANS* e *FANS* con il nome del principio attivo specifico (*ibuprofene*, *diclofenac*, *naprossene sodico* e *acido acetilsalicilico*).

Sono stati inclusi gli studi che rispondevano ai seguenti criteri: 1) studi randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo riguardanti l'associazione dei FANS ai farmaci antipsicotici; 2) studi che hanno incluso pazienti con una diagnosi di disturbo nello spettro della schizofrenia (schizofrenia, disturbo schizofreniforme o disturbo schizoaffettivo) in accordo con i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR o ICD-9 o 10); 3) studi con sufficienti informazioni riguardanti i dati statistici.

L'obiettivo primario era la variazione media del punteggio sulla scala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS*).

Gli obiettivi secondari includevano i sottopunteggi dei sintomi positivi e negativi della PANSS o i punteggi sulla scala di valutazione dei sintomi positivi e sulla scala di valutazione dei sintomi negativi*.

Le differenze standardizzate calcolate in ciascun studio sono state raggruppate nella metanalisi, per ottenere la media delle differenze standardizzate per la valutazione degli endpoint primario e secondari. La *g di Hedges* è stata utilizzata per misurare la grandezza dell'effetto sulla base delle differenze standardizzate tra medie.

Dei 598 trial identificati, solo 5 hanno soddisfatto i criteri descritti precedentemente e sono stati inclusi nello studio, con un totale di 246 pazienti in esame. Dei 5 studi, quattro avevano come oggetto di studio il celecoxib al dosaggio di 400 mg/die e gli antipsicotici utilizzati erano risperidone, olanzapina o amisulpride; uno studio ha utilizzato l'acido acetilsalicilico al dosaggio di 1000 mg/die, in aggiunta a risperidone o olanzapina o clozapina. La durata del trattamento con FANS è stata di 5-8 settimane per gli studi che hanno incluso il celecoxib e 3 mesi per lo studio che ha utilizzato acido acetilsalicilico.

I risultati ottenuti da questa metanalisi hanno dimostrato che la differenza media standardizzata per la variazione della severità dei sintomi, misurata dal punteggio PANSS, era di 0,43 ($p = 0,02$; IC95%: 0,06-0,80) ed indicativa di un effetto moderato dei FANS sulla severità dei sintomi totali.

La differenza media standardizzata per l'effetto dei FANS sui sintomi positivi era di 0,34 ($p = 0,02$; IC95%: 0,05-0,64). La differenza media standardizzata per l'effetto dei FANS sui sintomi negativi era di 0,26 ($p = 0,03$; IC95%: 0,02-0,50), indicativa di un effetto lieve, ma statisticamente significativo.

Per quanto riguarda l'incidenza di effetti collaterali, i FANS in studio erano ben tollerati e non è stato riportato un aumento di incidenza di disturbi gastrointestinali, tipici effetti collaterali dei FANS, sia nei pazienti in trattamento con celecoxib sia in quelli in trattamento con acido acetilsalicilico. Nella maggior parte degli studi, la presenza di ulcera peptica era un criterio di esclusione.

I risultati di questa metanalisi indicano un effetto positivo moderato sulla totalità dei sintomi e sui sintomi positivi in seguito all'aggiunta di celecoxib o acido acetilsalicilico al trattamento con antipsicotici nei pazienti schizofrenici. Gli autori stessi commentano che i risultati sono inferiori rispetto a quanto già pubblicato, ma non è stato possibile comprenderne la ragione. È importante sottolineare, tuttavia, che si è osservato un piccolo, ma significativo effetto positivo anche sul miglioramento dei sintomi negativi.

L'associazione dei FANS ai farmaci antipsicotici nel trattamento della schizofrenia potrebbe essere un'utile strategia per ridurre la severità dei sintomi della malattia; in particolare i FANS hanno mostrato un moderato effetto sui sintomi totali e sui sintomi positivi e un lieve effetto, ma comunque significativo, sui sintomi negativi.

Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori sottolineano comunque i limiti della presente metanalisi, primo fra tutti l'esiguo numero degli studi inclusi e dei pazienti considerati. Sugeriscono quindi cautela nell'interpretazione dei dati e la necessità di ulteriori studi in questa direzione e riguardanti trattamenti di più lunga durata.

Conflitto di interesse: un autore ha ricevuto finanziamenti ed è stato consulente di case farmaceutiche.

Parole chiave: FANS, schizofrenia, metanalisi.

Referenze bibliografiche

Iris E. Sommer et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. J Clin Psychiatry 2011. Online ahead of print 13/12/2011.

* LA PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) è una scala elaborata per la misurazione della severità dei sintomi dei pazienti con schizofrenia ed è stata pubblicata nel 1987. La scala articola 30 item in tre distinti cluster, uno per i sintomi positivi (7 item), uno per quelli negativi (7 item) ed uno per i sintomi psicopatologici generali (16 item). Per ciascun item, i sintomi vengono valutati su una scala a 7 punti. Sono a disposizione anche la Scale for the Assessment of Negative Symptoms - SANS (1982) per la valutazione specifica dei sintomi negativi e la Scale for the Assessment of Positive Symptoms - SAPS (1982), per la valutazione di quelli positivi. La SANS è composta da 25 item suddivisi in 5 cluster (Piattezza o ottundimento affettivo, Alogia, Abulia, Apatia, Anedonia, Asocialità ed Attenzione) e per ogni cluster è richiesta una valutazione globale. Gli item della SAPS sono 34 e sono raggruppati in 4 cluster (Allucinazioni, Deliri, Anomalie del comportamento e Disturbi formali positivi del pensiero); anche per questa scala è richiesta una valutazione globale dei singoli cluster.

L'assunzione al momento di coricarsi di farmaci antipertensivi diminuisce il rischio cardiovascolare in pazienti con nefropatia cronica

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Numerosi studi prospettici su farmaci appartenenti a varie classi di antipertensivi hanno riportato differenze clinicamente significative dell'efficacia di riduzione della pressione arteriosa (PA), della durata dell'effetto, del profilo di sicurezza e degli effetti sull'andamento circadiano della PA a seconda del momento di assunzione giornaliera (mattino o sera; Simolensky et al., *Blood Press Monit* 2010;15:173-180). È stato riportato che l'assunzione al momento di coricarsi invece che al risveglio, di uno o più farmaci per il controllo dell'ipertensione si associa a un miglior controllo della PA, a un significativo abbassamento della PA durante il sonno, a

una diminuzione della prevalenza di mancato abbassamento e dell'escrezione urinaria di proteine. La valutazione della dipendenza cronologica dell'effetto del trattamento antipertensivo sulla regolazione della PA durante il sonno e sul rischio di eventi cardiovascolari (CV) ha un particolare rilievo nei soggetti con nefropatia cronica (NC), dato che in questi pazienti l'ipertensione notturna è non solo frequente, ma anche altamente predominante.

Lo studio prospettico, randomizzato, open-label e a end-point in cieco ha indagato se in pazienti ipertesi con NC, l'assunzione di uno o più farmaci antipertensivi al momento di coricarsi rispetto all'assunzione al risveglio di tutti i farmaci prescritti, consenta di ottenere un controllo migliore della PA e una diminuzione del rischio di eventi CV.

Sono stati inclusi pazienti ipertesi (PA al risveglio $\geq 135/85$ mm Hg, all'addormentamento $\geq 120/70$ mm Hg), di entrambi i generi, di età ≥ 18 anni e con NC, definita come *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) < 60 ml/min per $1,73$ m² o albuminuria (escrezione urinaria di albumina ≥ 30 mg/24 h) o entrambe, in ≥ 2 occasioni a ≥ 3 mesi di distanza. Criteri d'esclusione sono stati: gravidanza; anamnesi positiva per abuso d'alcool; lavoro notturno o con cambiamenti dei turni; AIDS; diabete di tipo I; ipertensione secondaria; malattie CV, angina pectoris instabile, insufficienza cardiaca, aritmia che richiede un trattamento permanente, fibrillazione atriale, insufficienza renale, retinopatia di gradi III-IV; intolleranza al monitoraggio ambulatoriale della PA; incapacità a comunicare o a espletare i compiti previsti dallo studio. Dal 2000 al 2007 sono stati valutati 695 pazienti, 661 (396 maschi/265 femmine; età media $59,2 \pm 13,5$ anni) sono stati randomizzati ad assumere tutti i farmaci a loro prescritti per abbassare la PA al risveglio (n=332) o ad assumere uno o più di questi al momento di coricarsi (n=329). La randomizzazione ai due momenti dell'assunzione è stata fatta considerando ogni singolo farmaco antipertensivo per il quale fosse possibile la scelta del momento del trattamento (sartani: valsartan, telmisartan e olmesartan; ACE-inibitori [ACEi]: ramipril e spirapril; bloccanti dei canali del calcio: amlodipina e nifedipina). Gli eventi referati sono stati la morte da tutte le cause, l'infarto del miocardio, l'angina pectoris, la rivascolarizzazione coronarica, l'insufficienza cardiaca, l'occlusione acuta di arterie delle estremità inferiori, l'occlusione arteriosa trombotica della retina, lo *stroke* emorragico, lo *stroke* ischemico, l'attacco ischemico transitorio. L'*endpoint* primario è stato la morbilità e la mortalità CV complessiva, che hanno compreso tutti gli eventi prima elencati. *Endpoint* aggiuntivo è stato il composito degli eventi CV maggiori (morte da cause CV, infarto del miocardio e *stroke*).

Al basale i due gruppi (assunzione di tutti i farmaci al risveglio o assunzione uno o più farmaci antipertensivi al momento di coricarsi) sono stati tra loro confrontabili: prevalenza di diabete di tipo II (rispettivamente, 32,8% vs 33,7%), di apnee ostruttive durante il sonno (14,7% vs 12,5%), di sindrome metabolica (72,3% vs 70,2%) e di obesità (53,6% vs 50,8%); valori della PA misurata in clinica ($157,8 \pm 23,4/87,0 \pm 13,5$ mm Hg vs $158,5 \pm 21,4/88,8 \pm 12,7$ mm Hg), misurata durante il monitoraggio, al risveglio ($137,7 \pm 18,4/80,3 \pm 13,0$ mm Hg vs $137,4 \pm 16,2/82,5 \pm 12,6$ mm Hg), all'addormentamento ($129,0 \pm 20,8/71,2 \pm 12,3$ mm Hg vs $128,7 \pm 18,5/73,0 \pm 11,3$ mm Hg), media nelle 48 h ($134,9 \pm 18,5/77,4 \pm 12,4$ mm Hg vs $134,6 \pm 16,0/79,4 \pm 11,7$ mm Hg); eGFR ($65,8 \pm 22,2$ vs $66,6 \pm 21,0$ ml/min per $1,73$ m²), escrezione urinaria dell'albumina ($64,8$ [32,1-187,8] vs $59,2$ [31,8-210,1] mg/24 h). Alla valutazione finale non ci sono state differenze nei farmaci usati, né come classi (ad es., sartani, 55,4% vs 58,7%; bloccanti dei canali del calcio, 48,2% vs 52,3%; ACEi, 21,7% vs 17,0%) né come numero (1 farmaco, 31,9% vs 37,7%; 2 farmaci, 19,0% vs 13,7%; ≥ 3 farmaci, 49,1% vs 48,6%), fatta eccezione per un uso leggermente più basso di diuretici da parte dei pazienti che hanno assunto uno o più farmaci antipertensivi al momento di coricarsi (59,6% vs 49,6%; $P=0,010$).

Durante il *follow-up* (mediana 5,4 anni; *range* 0,5-8,4 anni) il valore della eGFR è rimasto invariato nel gruppo dei pazienti che ha assunto uno o più farmaci antipertensivi al momento di coricarsi ($-0,4$ ml/min per $1,73$ m²; $p=0,551$), mentre è leggermente diminuito in quello dei pazienti che hanno assunto tutti i farmaci al risveglio ($-2,3$ ml/min per $1,73$ m²; $p=0,003$; $p=0,043$ tra i due gruppi). Nel primo gruppo è stata anche misurata una maggior riduzione dell'escrezione urinaria di albumina (26,9% vs 15,6%; $p=0,018$) e le percentuali di pazienti che ha raggiunto una diminuzione dell'escrezione urinaria di albumina > 10 mg/24 h sono state, rispettivamente 61% e 39%.

In totale sono stati documentati 139 eventi CV (decesso, 21; infarto del miocardio, 21; angina pectoris, 21; rivascolarizzazione coronarica, 16; eventi cerebrovascolari, 6; scompenso cardiaco, 35; casi di malattia occlusiva aorto-iliaca, 8; occlusioni trombotiche dell'arteria retinica, 11), 104 nel gruppo dei pazienti che ha assunto tutti i farmaci al risveglio, 35 in quello che ha assunto uno o più farmaci antipertensivi al momento di coricarsi. I valori di *hazard ratio* (HR), aggiustati per genere, età e *status* per il diabete, hanno dimostrato che, in confronto ai pazienti che hanno assunto tutti i farmaci al risveglio, quelli che ne hanno assunto uno o più al momento di coricarsi hanno avuto un rischio significativamente più basso sia per gli eventi CV dell'*endpoint* primario (morbilità e mortalità CV; HR 0,31; IC 95% 0,21-0,46; $p < 0,001$) sia per quelli dell'*endpoint* aggiuntivo (HR 0,28; 0,13-0,61; $p < 0,001$). I valori medi della pressione durante il sonno dei pazienti che hanno assunto uno o più farmaci antipertensivi al momento di coricarsi sono stati più bassi rispetto a quelli rilevati nel gruppo che ha assunto tutti i farmaci al risveglio ($116,7 \pm 16,8/65,2 \pm 10,5$ mm Hg vs $122,6 \pm 21,3/66,3 \pm 12,0$ mm Hg). Una percentuale maggiore di pazienti nel primo gruppo ha raggiunto un appropriato controllo della PA ($< 120/70$ mm Hg; 56,5% vs 45,2%). Infine l'analisi dei dati ha dimostrato che ogni 5 mm Hg di abbassamento della PA media durante il sonno è stato associato a una diminuzione del 14% del rischio di eventi CV.

I risultati dimostrano che in pazienti ipertesi con NC l'assunzione di uno o più farmaci antipertensivi al momento di coricarsi migliora il controllo della PA e diminuisce il rischio di eventi CV.

Nell'editoriale di accompagnamento Orías e Correa-Rotter sottolineano che un punto di forza dello studio è il fatto di aver considerato non una singola misura della PA ma molte e ripetute. Inoltre, adottando sessioni di monitoraggio della PA di 48 h è stata diminuita la variabilità giorno-per-giorno ed aumentata la riproducibilità. Malgrado ciò, i dati sono stati ottenuti in un *single-center study*, condotto in Spagna secondo un algoritmo pubblicato, ma non ampiamente adottato, sicché la generalizzazione dei risultati rimane una questione aperta. Ulteriori studi potranno chiarire questo aspetto, così pure se i benefici qui riportati possano essere ottenuti anche in pazienti con ipertensione essenziale o in stati in cui predominano i mancati abbassamenti, come, per esempio, nell'ipertensione secondaria. Un risultato interessante riguarda la relazione tra la riduzione della PA e la diminuzione del rischio CV. Infatti, mentre la riduzione della PA sistolica durante la notte è stata linearmente correlata alla diminuzione del rischio CV, la variazione della PA misurata in clinica è stata correlata a quella del rischio CV secondo una curva a forma di J. Gli autori dello studio affermano che l'algoritmo adottato per ridurre la PA è stato cruciale per evitare episodi ipotensivi mattutini, che si manifestano quando l'abbassamento della pressione è basato sulle misure in clinica della PA. La curva J potrebbe perciò non emergere quando la gestione della riduzione della pressione è guidata dalle misure durante il sonno, piuttosto che da quelle tradizionali. Gli editorialisti evidenziano che, diversamente dai farmaci a lunga durata d'azione considerati nello studio, la breve emivita di alcuni dei farmaci prescritti per il controllo della PA (ad es., diversi β -bloccanti, bloccanti dei canali del calcio, ACEi e α -bloccanti) ne preclude la prescrizione una volta al dì. Infine gli editorialisti ribadiscono che malgrado la necessità di conferma in altri studi i risultati riportati pongono l'accento sui potenziali benefici sia della cronoterapia nel trattamento dell'ipertensione dei pazienti con NC sia del ricorso al monitoraggio ambulatoriale della PA.

Parole chiave: farmaci antipertensivi, cronoterapia, studio prospettico.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Riferimento bibliografico

Hermida RC *et al.* Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 2313-2321.

Orías e Correa-Rotter. Chronotherapy in hypertension: a pill at night makes things right? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 2152-2154.

Studio randomizzato, a singolo cieco su minoxidil in schiuma al 5% 1 volta/die verso minoxidil soluzione al 2% 2 volte/die nel trattamento dell'alopecia androgenica nelle donne

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Attualmente l'unico farmaco disponibile per il trattamento dell'alopecia androgenica femminile è una soluzione topica di minoxidil (generalmente al 2%) che, benché generalmente ben tollerata, causa occasionalmente prurito, forfora e intolleranza locale, prevalentemente a causa della presenza di glicole propilenico, composto chimico irritante per la pelle che può provocare fenomeni di sensibilizzazione nel 2,3-3,5% dei casi. Alcuni utilizzatori riferiscono inoltre la tendenza della soluzione a colare rapidamente dal cuoio capelluto, la difficoltà ad acconciarsi i capelli e la sensazione di avere capelli grassi. La soluzione topica di minoxidil, infine, deve essere applicata 2 volte/die, con conseguente riduzione della compliance del paziente. Queste limitazioni hanno suggerito la necessità di una nuova formulazione che sia ugualmente efficace, ma che non presenti gli inconvenienti descritti con la soluzione, in particolare, quindi, che preveda una singola applicazione giornaliera, che non contenga glicole propilene, che sia di semplice applicazione e che comporti un miglioramento dell'aspetto estetico. Recentemente è stata prodotta una formulazione di minoxidil in schiuma per uso topico al 5%, che si è dimostrata efficace e sicura se applicata 2 volte/die in uomini con alopecia ed è stata approvata dalla FDA nel 2006 come farmaco da banco per il trattamento dell'alopecia maschile.

Questo studio ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di minoxidil schiuma (Minoxidil Topical Foam, MTF) al 5% 1 volta/die rispetto a minoxidil soluzione (Minoxidil Topical Solution, MTS) al 2% per 2 volte/die in donne con alopecia androgenica.

È stato condotto uno studio randomizzato di fase III, a singolo cieco, con due bracci di confronto, della durata di 24 settimane (dal giugno 2008 al gennaio 2009). Questo studio non ha incluso il gruppo placebo, in quanto esistono numerose evidenze e studi di confronto che stabiliscono l'efficacia del minoxidil.

Sono state arruolate donne ≥ 18 anni, che presentavano un'alopecia da grado D3 a D6 della scala Savin^a, con una densità di capelli ≤ 220 capelli/cm² misurata con il TrichoScan.

Criteri di esclusione sono stati: score Ferriman-Gallwey^b superiore a 6, ipersensibilità verso il minoxidil, altri trattamenti per il cuoio capelluto nelle 4 settimane precedenti lo studio o trattamenti sistemici nei 3 mesi precedenti (corticosteroidi, aminexil, shampoo medicati, estrogeni per uso topico, chetochenazolo, beta-bloccanti, cimetidina, diazossido, isotretinoina, vitamina A > 10000 IU/d).

Altri criteri di esclusione erano rappresentati da: uso di parrucche non traspiranti o trapianto di capelli, aver partecipato ad altri studi nelle 4 settimane precedenti, trattamento chemioterapico, terapia con radiazioni o laser (sul cuoio capelluto) negli ultimi 6 mesi, gravidanza o programmazione di gravidanza a breve, presenza di disturbi dermatologici o altre condizioni mediche gravi. Alle donne in età fertile è stato richiesto l'uso di metodi contraccettivi sicuri almeno 5 settimane prima dell'inizio dello studio e durante il periodo in esame.

Le partecipanti sono state invitate a mantenere lo stesso taglio, lunghezza e colore di capelli durante lo studio. I soggetti (n = 113) sono stati randomizzati a ricevere 120 ml di MTF al 5% 1 volta/die (50 mg/die di minoxidil) (n = 56) o 1 ml di MTS al 2% 2 volte/die (40 mg/die di minoxidil) (n = 57).

L'endpoint principale è stato la valutazione della conta di capelli nell'area target (capelli/cm²) a 24 settimane. La valutazione della conta di capelli nell'area target e l'estensione ricoperta da capelli nell'area target (mm/cm²) è stata effettuata a 12 e 24 settimane. L'area target designata è stata individuata tramite un mini-tatuaggio effettuato all'inizio dello studio. Gli endpoint secondari includevano la determinazione dell'efficacia globale attraverso una visione fotografica accertata sia dall'investigatore in cieco che dal paziente stesso; determinazione di eventi avversi e valutazione estetica sul prodotto da parte delle partecipanti.

L'età delle partecipanti era compresa tra 23 e 75 anni (media 49,9 anni), prevalentemente di etnia caucasica (95,6%). All'arruolamento, la densità media dei capelli secondo Savin era 4,13 nel braccio MTF e 3,84 nel braccio 2% MTS.

Dopo 24 settimane, le donne trattate con MTF al 5% 1 volta/die hanno mostrato una conta di capelli nell'area target non inferiore a quelle che avevano ricevuto il trattamento con MTS al 2% (31,9 verso 28,4 capelli/cm² rispettivamente) 2 volte/die, con un aumento medio nella conta pari al 16,2% nel gruppo MTF al 5% e al 13,8% nel gruppo MTS al 2%. Come ci si aspettava, l'aumento della conta di capelli nell'area target era più basso in entrambi i bracci nelle partecipanti con alopecia severa (grado D5 o D6 di Savin) rispetto all'aumento osservato nelle partecipanti con alopecia meno severa.

A 24 settimane è stato inoltre osservato un aumento medio nella densità dei capelli del 19,6% nel gruppo trattato con MTF al 5% e del 17,8% nel gruppo trattato con MTS al 2% (differenza tra i due gruppi non significativa). Con l'analisi dell'indagine fotografica è stato osservato un aumento del volume di capelli a 24 settimane nel 67,7% delle donne trattate con MTF al 5% e nel 56,1% dei soggetti trattati con MTS al 2% (differenza non significativa).

Dall'analisi dei questionari relativi alle valutazioni delle partecipanti non sono emerse significative differenze nel cambiamento di volume dei capelli (73,2% nel gruppo MTF al 5% vs 80,7% nel gruppo MTS al 2% hanno riportato un aumento del volume).

MTF al 5% 1 volta/die si è dimostrato significativamente superiore alla MTS al 2% 2 volte/die per quanto riguarda la soddisfazione delle partecipanti nel rispondere alla domanda del questionario "il trattamento non interferisce con l'acconciatura dei capelli".

Per quanto riguarda gli eventi avversi, il gruppo MTF al 5% ha riportato una minore incidenza di effetti collaterali rispetto al gruppo MTS al 2% (42 eventi vs 51 eventi). Le donne riceventi MTF al 5% hanno infine riportato minore intolleranza locale al prodotto soprattutto per fenomeni di prurito (MTF al 5%: 16,1%; MTS al 2%: 36,8%; $p = 0,012$), comparsa di forfora (MTF al 5%: 5,4%; MTS al 2%: 17,5%; $p = 0,042$).

La formulazione di MTF al 5% 1 volta/die è risultata essere non inferiore e efficace nella stimolazione della crescita dei capelli nelle donne con alopecia androgenica rispetto alla formulazione di MTS al 2% 2 volte/die. Tale formulazione MTF presenta vantaggi estetici e pratici rispetto alla formulazione MTS.

Il principale limite dello studio è rappresentato dal fatto che le partecipanti erano al corrente del tipo di trattamento utilizzato a causa della diversa formulazione del prodotto (schiuma verso soluzione).

Parole chiave: minoxidil, alopecia androgenica femminile, studio randomizzato di fase 3.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Blume-Peytavi U. et al. A Randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. J Am Acad dermatol, 2011, 65: 1126-1135.

^aLa scala Savin viene utilizzata per valutare sia gli eventuali effetti di un trattamento medico, sia il grado di calvizie. Si procede, attraverso tecnica fotografica standard, alla valutazione dell'entità del diradamento attraverso la misurazione dell'ampiezza della scriminatura centrale.

^bLo score di Ferriman-Gallwey quantifica il grado di irsutismo in 9 distretti anatomici (punteggi da 0=nessun pelo a 4=massima crescita, punteggio totale massimo 36).

Associazione tra esposizione prenatale a corticosteroidi e mortalità e sviluppo neurologico nei bambini nati tra la 22^a e la 25^a settimana di gestazione

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Le attuali linee guida, pubblicate per la prima volta nel 1995, raccomandano la somministrazione di corticosteroidi alle madri con contrazioni precoci tra la 24^o e la 34^o settimana di gestazione; al contrario, il loro uso non è raccomandato prima della 24^o

settimana di gestazione per la mancanza di dati sull'efficacia di tale trattamento. In particolare, è stato dimostrato che una somministrazione singola di corticosteroidi da 24 ore a 7 giorni prima del parto pretermine in donne in gravidanza prima della 34° settimana di gestazione migliora la maturità del polmone e riduce i problemi neonatali, compresi la sindrome da distress respiratorio, l'enterocolite necrotizzante, l'emorragia intraventricolare severa e la mortalità. Sono tuttavia limitati i dati sulla somministrazione di corticosteroidi in donne tra la 22° e la 25° settimana di gestazione. Due metaanalisi recenti hanno confermato che i dati pubblicati non dimostrano che i corticosteroidi prenatali migliorano gli *outcome* neonatali se la gestazione non aveva raggiunto la 26° settimana.

Questo ampio studio è stato disegnato per determinare se l'esposizione prenatale a corticosteroidi in bambini nati tra la 22° e la 25° settimana di gestazione è associata alla riduzione del rischio d'importanti sequele per il bambino, compresi la morte e i difetti nello sviluppo neurologico.

Lo studio di coorte, osservazionale, prospettico, è stato condotto sui bambini nati negli Stati Uniti presso 23 centri del *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*, nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1993 e il 31 dicembre 2009. Sono stati inclusi nello studio i bambini nati tra la 22° e la 25° settimana di gestazione, con un peso tra 401 g e 1 Kg, compresi i bambini con anomalie congenite. Sono stati esclusi invece, i bambini morti durante le prime 12 ore dalla nascita che non avevano ricevuto interventi di rianimazione (ventilazione, intubazione o farmaci). I bambini morti in sala parto sono stati inclusi in un'analisi secondaria. I bambini sono stati classificati come "esposti", se le madri avevano ricevuto una o più dosi di desametasone o betametasone prima del parto, e, in caso contrario, come "non esposti".

Tutti i bambini nati dal 1993 al 2008 di età compresa tra 18-22 mesi sono stati seguiti per la valutazione dello sviluppo neurologico da sperimentatori non informati sullo stato di esposizione.

Un modello di regressione logistica è stato generato per correggere l'odds ratio (OR) secondo le variabili associate alle madri (età, stato civile, razza, diabete, ipertensione o preeclampsia, rottura della membrana >24 ore, emorragia *antepartum*, tipo di parto), e ai bambini (sesso, peso, razza, tipo di parto etc).

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare mortalità e difetti dello sviluppo neurologico a 18-22 mesi.

L'obiettivo secondario è stato valutare, al momento della dimissione ospedaliera, il rischio di: morte, displasia broncopolmonare, emorragia intraventricolare di grado 3-4 o leucomalacia periventricolare (o entrambe), enterocolite necrotizzante, nonché morte associata alle suddette condizioni.

Un totale di 1848 bambini (941 nati a 22 settimane di gestazione, 684 a 23 settimane, 179 a 24 settimane e 44 a 25 settimane), sono morti nelle prime 12 ore dalla nascita, senza aver ricevuto manovre di rianimazione e sono stati esclusi dall'analisi. Sono stati, quindi, considerati 10541 bambini, dei quali 7808 (74,1%) erano nati da madri che avevano ricevuto corticosteroidi prima del parto. Dei 5691 bambini nati tra il 1993 e il 2008 sopravvissuti al 18°-22° mese, 4924 (56,5%) sono stati sottoposti a visite del *follow-up*.

Il rischio di morte o di compromissione dello sviluppo neurologico è risultato significativamente più basso per i bambini con esposizione prenatale a corticosteroidi nati a 23 settimane di gestazione (83,4% esposti vs 90,5%, non esposti; OR: 0,58 [IC 95%, 0,42-0,80]), a 24 settimane di gestazione (68,4% vs 80,3% OR: 0,62 [95% IC, 0,49-0,78]), e a 25 settimane di gestazione (52,7% vs 67,9%, OR: 0,61 [95% IC, 0,50-0,74]). Non è emersa alcuna differenza fra esposti e non esposti nei bambini nati a 22 settimane di gestazione: 90,2% vs 93,1%; OR: 0,80 [95% IC, 0,29-2,21]. Da un'analisi per sottogruppo è emerso che l'associazione non è stata significativa per i bambini nati con peso inferiore a quello previsto per l'età gestazionale e per i nati da madri affette da ipertensione, preeclampsia o eclampsia.

Nei casi in cui le madri avevano ricevuto corticosteroidi prima del parto, i seguenti eventi si sono verificati con una frequenza significativamente inferiore nei bambini nati a 23, 24 e 25 settimane di gestazione: morte a 18-22 mesi, morte ospedaliera, morte, emorragia intraventricolare di grado 3-4 o leucomalacia periventricolare, morte o enterocolite necrotizzante. Il tasso di morte o displasia broncopolmonare (o entrambi) è risultato più basso

nei bambini nati a 23 settimane di gestazione, mentre il tasso di displasia broncopolmonare nei sopravvissuti è risultato più alto nei nati a 24 e 25 settimane.

Per i bambini nati a 22 settimane di gestazione l'unico evento che si è verificato con una frequenza significativamente più bassa negli esposti è stato morte o enterocolite necrotizzante (73,5% esposti vs 84,5%, non esposti; OR: 0,54 [95% IC, 0,30-0,97]).

Il tasso di sopravvivenza a 18-22 mesi senza che si manifestassero difetti dello sviluppo neurologico è risultato più alto nei bambini nati da madri che avevano ricevuto corticosteroidi prima del parto (35,8% esposti vs 18,5% non esposti; OR: 1,66 [95% IC, 1,46-1,90]).

L'associazione tra esposizione prenatale a corticosteroidi e più basso tasso di mortalità è stata riconfermata anche in un'analisi secondaria, in cui sono stati inclusi i 1848 bambini morti precocemente nelle prime 12 ore dal parto senza aver ricevuto rianimazione.

L'esposizione prenatale a corticosteroidi è associata ad un più basso tasso di mortalità, di difetti dello sviluppo neurologico e di altre importanti morbidità nei bambini nati a 23, 24 e 25 settimane di gestazione. Tale associazione non è risultata significativa nei nati a 22 settimane.

Nonostante i punti di forza del presente studio, come le ampie dimensioni del campione, il grande numero dei bambini in *follow-up* e le molteplici variabili considerate nell'analisi dei dati, alcuni fattori di confondimento non sono stati considerati. Ad esempio, l'accuratezza delle cure prestate alle madri potrebbe aver condizionato la sopravvivenza dei bambini, così come la sollecitudine ad effettuare un parto cesareo o l'utilizzo di altri farmaci sia per la madre che per il neonato prematuro. Inoltre, poiché dall'analisi sono stati esclusi i bambini con peso inferiore a 400 g, i risultati non possono essere estesi a tutti i nati dalla 22° alla 25° settimana. Come affermano gli autori stessi, trial clinici controllati saranno necessari per stabilire più precisamente i benefici dell'esposizione prenatale a corticosteroidi.

Parole chiave: corticosteroidi, parto pretermine, studio di coorte.

Conflitto di interessi

Diversi autori hanno dichiarato di avere ricevuto finanziamenti e/o di essere consulenti di case farmaceutiche.

Riferimenti Bibliografici

Waldemar A. C. et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA 2011;306(21); 2348-58.

Agonisti dopaminergici e complicanze ischemiche in pazienti con Parkinson: uno studio caso-controllo

A cura del Dott. Dario Botti

Gli Agonisti Dopaminergici (DA) sono utilizzati in monoterapia (nelle fasi iniziali) e in aggiunta a levodopa in pazienti cui è stato diagnosticato il morbo di Parkinson. I DA derivati dell'ergot (bromocriptina, lisuride, pergolide, cabergolina) sono stati i primi principi attivi disponibili per il trattamento del Parkinson. I DA non derivati dell'ergot (ropinirolo, pramipexolo) sono giunti sul mercato alla fine degli anni '90. Dopo l'immissione in commercio, è stato osservato che i DA, soprattutto i derivati dell'ergot, possono causare complicazioni di tipo ischemico. In particolare, è stato riportato che l'uso di bromocriptina per l'inibizione della lattazione post-partum sembrava causare effetti avversi di tipo cardiovascolare e cerebrovascolare, tra cui infarto del miocardio e stroke, anche se ciò non è stato confermato da uno studio retrospettivo. Inoltre, è noto che l'uso cronico, a intermittenza o eccessivo di ergotamina, un alcaloide dell'ergot utilizzato per il trattamento dell'emicrania, poteva portare a eventi avversi gravi come ischemia periferica, stenosi arteriosa, infarto del miocardio e ischemia cerebrale. Uno studio più recente ha dimostrato inoltre che l'abuso di ergotamina è associato con l'aumento del rischio di complicazioni di tipo ischemico, specialmente nei pazienti che utilizzavano farmaci per il trattamento di patologie cardiovascolari. Si è inoltre osservato che i dopamino-agonisti

possono causare edema periferico e ipotensione ortostatica, che è un fattore di rischio per eventi cardiovascolari a carico delle coronarie e stroke ischemico. Nonostante ciò, gli effetti sulla prevalenza di eventi ischemici in pazienti in terapia con DA in generale, e in particolare con i derivati dell'ergot, non sono stati studiati a fondo.

L'obiettivo dello studio è stato quindi valutare nei pazienti con Parkinson l'associazione fra l'uso di DA e complicazioni di tipo ischemico che hanno richiesto ospedalizzazione, includendo eventi ischemici coronarici, periferici e cerebrovascolari.

È stato disegnato uno studio osservazionale retrospettivo caso-controllo, utilizzando i dati provenienti dal database PHARMO, che includeva tutti i dati di dispensazione provenienti dalle farmacie in un'area di circa 950.000 abitanti in Olanda, dal 1985 in poi; sono stati quindi individuati i pazienti > 55 anni, che avevano avuto almeno una prescrizione di levodopa nel periodo 1 gennaio 1994 - 31 dicembre 2006.

I dati riguardanti i ricoveri e le ospedalizzazioni nella stessa area sono stati ottenuti da PRISMANT, un istituto che dal 1960 raccoglie le informazioni sanitarie degli olandesi. Tutte le diagnosi sono state codificate secondo l'*International Classification of Diseases*, nona edizione (ICD-9-CM).

Sono stati inclusi nello studio ed identificati come "casi" i pazienti che sono stati ospedalizzati per la prima volta dopo il 1 novembre 1997 per un evento cardiovascolare o cerebrovascolare. Questa data è stata scelta per includere sia i DA derivati dell'ergot (di meno recente commercializzazione) che i non derivati dell'ergot (introdotti più recentemente).

Le diagnosi incluse nello studio sono state: ischemia cardiaca, ischemia cerebrale, ischemia periferica (tra cui sindrome di Raynaud, insufficienza vascolare periferica non specificata, insufficienza vascolare intestinale, gangrena). I pazienti (sia i pazienti caso che controllo) dovevano aver avuto almeno una prescrizione di farmaci nei 180 giorni precedenti la diagnosi ed essere presenti da almeno 12 mesi nel database PHARMO.

Per tutti i casi e i controlli è stata verificata l'esposizione a DA nell'anno precedente la data di inclusione, che era rappresentata dalla data di ospedalizzazione: i pazienti sono stati classificati come utilizzatori di DA se avevano avuto almeno una dispensazione nell'anno precedente l'ospedalizzazione e non utilizzatori se non l'avevano avuta. A questo punto sono stati divisi in utilizzatori di DA derivati dell'ergot e non derivati dell'ergot; i pazienti che avevano avuto entrambe le prescrizioni sono stati suddivisi a seconda della prescrizione preponderante di una classe piuttosto che dell'altra. Per uso corrente si è definito l'utilizzo ancora in corso del farmaco, uso recente nei 6 mesi precedenti la diagnosi, uso passato nei 12 mesi precedenti l'evento. Il consumo totale di DA per paziente è stato stimato dalla somma delle DDD dispensate l'anno precedente la diagnosi d'evento ischemico. Per ogni paziente "caso" sono stati selezionati 4 pazienti "controllo", omogenei per genere, età e durata della prescrizione.

Sono state studiate le principali fonti di bias: ospedalizzazione precedente al novembre 1997 a causa di un evento ischemico, altre ospedalizzazioni precedenti la diagnosi d'interesse, terapie farmacologiche concomitanti (fenfluramina, dexfluramina, ergotamina, diidroergotamina, metisergide) o precedenti (levodopa, antidepressivi, antidiabetici, farmaci gastrointestinali, FANS, ormoni, farmaci cardiovascolari). La regressione logistica condizionale è stata utilizzata per stimare la forza dell'associazione fra l'uso di DA e complicanze ischemiche che hanno richiesto ospedalizzazione, espresse con OR aggiustati al 95% di IC.

Rispondevano ai criteri di inclusione dello studio 8094 pazienti: di questi, 1126 sono stati ospedalizzati per un evento ischemico dopo novembre 1997, ma 510 pazienti non avevano dati pregressi relativi alle prescrizioni farmacologiche e 74 pazienti avevano una prescrizione precedente ai 180 giorni l'evento. I casi selezionati sono stati quindi 542 pazienti. I controlli selezionati sono stati 2155 pazienti. Il rapporto degli odds nei pazienti che utilizzavano DA nell'anno precedente l'evento ischemico è 1,19 (95% IC; 0,95-1,49). I risultati, stratificati per tipo di DA utilizzato, hanno dimostrato che non ci sono differenze significative di rischio cardiovascolare fra i DA derivati dell'ergot ed i non derivati dell'ergot. Inoltre, non è stata osservata nessuna relazione tra l'intensità dell'uso di DA, espresso come numero di DDD, ed il rischio di eventi ischemici che hanno richiesto ospedalizzazione.

Non è stata dimostrata un'associazione fra l'utilizzo di DA e un aumentato rischio di eventi ischemici che richiedano ospedalizzazione. Il tipo di DA utilizzato (derivati dell'ergot o non-

derivati dell'ergot) e l'intensità d'uso non influenzano la stima del rischio.

Gli autori stessi commentano il risultato abbastanza sorprendente, alla luce dei noti effetti collaterali dei DA; tuttavia, sono da sottolineare alcune limitazioni dello studio, quali, per esempio, la codifica delle diagnosi all'interno del database PRISMANT, la severità e il grado di progressione del morbo di Parkinson (l'ipotensione ortostatica è spesso presente in questi pazienti, indipendentemente dall'uso di DA), non sono stati considerati fattori di rischio per accidenti cardiocerebrovascolari, quali fumo, sedentarietà e obesità e, infine, molti pazienti possono aver iniziato la terapia con levodopa dopo il periodo di inclusione nello studio.

Parole chiave: agonisti dopaminergici; complicanze ischemiche; studio osservazionale retrospettivo caso-controllo.

Conflitto d'interessi: diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Maurits E. L. Arbouw et al. Dopamine agonists and ischemic complications in Parkinson's disease: a nested case-control study. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Jan;68(1):83-8.

Effetti metabolici della terapia con liotironina nell'ipotiroidismo: uno studio randomizzato, doppio cieco, incrociato su liotironina vs levotiroxina

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La prevalenza di ipotiroidismo nella popolazione generale è stimata tra 0,3 e 2%. La terapia standard è basata sull'uso di levotiroxina (L-T4) forma inattiva che viene convertita in quella attiva o T3 (triiodotironina); l'obiettivo terapeutico è il mantenimento di uno stato di eutiroidismo a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi, definito da valori di TSH (ormone tireostimolante) nel *range* normale. Tuttavia dati sperimentali indicano che la terapia sostitutiva con L-T4 non permette di raggiungere un adeguato livello di T3 in tutti i tessuti che invece potrebbe essere ottenuto da una combinazione con L-T3 (liotironina). Inoltre, pazienti trattati con L-T4 possono presentare sintomi da ipotiroidismo nonostante un TSH entro i limiti della norma.

Obiettivo del presente studio è quello di valutare l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva con L-T4 vs L-T3 alle dosi che determinano una equivalente normalizzazione del TSH.

Lo studio è un trial di intervento randomizzato, doppio cieco, incrociato. I criteri di inclusione dello studio sono stati: ipotiroidismo primario in terapia sostitutiva con L-T4 alla dose di almeno 1,6 µg/kg/die; età >18 anni ed indice di massa corporea di almeno 20 kg/m² e non >30 kg/m². I criteri di esclusione sono stati: indicazione clinica alla terapia soppressiva con ormone tiroideo (TH); funzione tiroidea residua >5% durante la terapia sostitutiva; ipertensione o malattie cardiovascolari; gravidanza o contraccezione ormonale; diabete; colesterolo totale ≥240 mg/dl, trigliceridi ≥220 mg/dl; malattie croniche del fegato o livelli di alanina aminotransferasi (ALT) >2 volte il limite superiore della norma; velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <50 ml/min·1,73m²; storia o sintomi compatibili con psicosi, depressione maggiore, uso di antipsicotici, farmaci o integratori alimentari noti per influenzare lo stato tiroideo o la farmacocinetica del TH. Dopo la randomizzazione, i partecipanti allo studio sono stati assegnati a un regime terapeutico pre-prandiale con L-T3 o L-T4 da assumere 3 volte al giorno con l'obiettivo di mantenere il TSH nel range 0,5-1,5 mU/l. Le dosi utilizzate in studio sono state 2,5, 10 o 16 µg per L-T3 e 5, 10 o 33 µg per L-T4. Dopo il raggiungimento dei valori ottimali di TSH ed il mantenimento di un regime terapeutico stabile per 3 visite di *follow-up* consecutive, i pazienti sono stati ammessi ad un ricovero di 5 giorni per effettuare test metabolici; il primo giorno sono stati raccolti campioni di sangue a digiuno ogni 4 h per 24 h per il dosaggio del TH ed effettuati test di valutazione dell'esercizio fisico con registrazione

della soglia anaerobica, del consumo massimo di ossigeno, della potenza massima, della frequenza cardiaca massima al basale e dopo esercizio fisico. I pazienti in studio sono stati sottoposti ad un pasto di 7566 Kcal ed è stato loro richiesto di indicare tramite una scala analogica visiva il livello di fame prima e dopo il pasto. La misurazione della composizione corporea e della densità minerale ossea sono state effettuate, la mattina del secondo giorno, tramite DXA (dual-energy x-ray absorptiometry). L'energia spesa a riposo (REE, resting energy expenditure) ed il quoziente respiratorio sono stati misurati, la mattina del quarto giorno, tramite calorimetria indiretta dopo 12 h di digiuno. È stato eseguito al quarto giorno un clamp euglicemico iperinsulinemico attraverso l'infusione di insulina a $40 \text{ mU/m}^2 \cdot \text{min}$; la glicemia è stata misurata ogni 5 min tramite glucometro. I pazienti in studio sono stati sottoposti il secondo giorno al questionario SF-36* sulla qualità della vita (QoL). Per la valutazione della funzione cardiovascolare i pazienti sono stati sottoposti il quinto giorno ad ECG ed ecocardiogramma, alla misurazione della funzione endoteliale dopo 12 h di digiuno, del flusso dell'arteria brachiale mediato dalla vasodilatazione e della vasodilatazione sia endotelio-dipendente al basale e dopo iperemia reattiva che endotelio-dipendente nitrato-indotta dalla somministrazione di nitroglicerina sublinguale (0,4 mg). Tra agosto 2005 e luglio 2010 sono stati contattati circa 110 volontari; di questi, 29 pazienti (25 femmine e 4 maschi) sono stati reclutati per la partecipazione allo studio, 18 (16 femmine e 2 maschi) su 20 sono stati randomizzati e 4 si sono ritirati a causa di trasferimenti o scarsa compliance alla terapia. Tutte le interruzioni sono state registrate durante la prima fase dello studio (2 in trattamento con L-T3 e 2 con L-T4).

Hanno completato lo studio 14 pazienti (7 in trattamento con L-T3 e 7 con L-T4). Non è stato registrato nessun evento avverso grave; un solo paziente ha riportato un episodio di disturbo d'ansia generalizzato durante la somministrazione di L-T4 con un TSH di 0,27 mU/l, ma non ha necessitato di terapia ansiolitica. Non sono state osservate differenze significative nei valori di TSH durante il periodo precedente al raggiungimento del target terapeutico (L-T3 $2,07 \pm 1,28$ vs L-T4 $2,11 \pm 1,56$ mU/ml; $p=0,945$). Al momento del ricovero non c'era differenza tra i valori di TSH al mattino (L-T3 $1,44 \pm 0,79$ vs L-T4 $1,30 \pm 0,79$ mU/ml; $p=0,674$) o nei livelli medi di TSH nelle 3 visite di *follow-up* precedenti il ricovero (L-T3 $0,92 \pm 0,18$ vs L-T4 $0,92 \pm 0,25$ mU/ml; $p=0,999$). Come atteso, durante la terapia con L-T3, i livelli mattutini di FT4 erano al di sotto dei limiti di rilevabilità (L-T3 $<0,3$ vs L-T4 $1,57 \pm 0,30$ ng/dl), mentre livelli mattutini di T3 erano elevati (L-T3 $172,0 \pm 88,25$ vs L-T4 $92,86 \pm 19,01$ ng/dl; $p=0,003$). La differenza nei livelli di T3 è stata evidente nelle 24 h [L-T3 area sotto la curva (AUC, area under the curve) $261,214 \pm 85,309$ vs L-T4 AUC $126,531 \pm 33,934$ ng/dl·min; $p<0,0001$]. Non è stata osservata nessuna differenza nelle 24 h del TSH sierico (L-T3 AUC 2332 ± 1312 vs L-T4 AUC 2495 ± 1786 mU/l·min; $p=0,789$). Anche se più variabili rispetto ai valori di L-T4, i livelli medi di T3 sono rimasti nella norma durante le 24 h. Il trattamento con L-T3 ha determinato un decremento significativo del peso corporeo (L-T3 $68,5 \pm 11,9$ vs L-T4 $70,6 \pm 12,5$ Kg; $p=0,009$) con una perdita di peso individuale media di $-1,8 \pm 1,9$ Kg ed una riduzione non significativa della massa grassa totale ($-5,3 \pm 8,5\%$; $p=0,052$). Tra i 2 bracci di trattamento non è stata osservata alcuna differenza significativa nella massa libera da grasso, nella densità minerale ossea o in REE. Comparata con il braccio di trattamento L-T4, la terapia con L-T3 ha determinato una riduzione del colesterolo totale di $10,9 \pm 10,0\%$ ($p=0,002$), una riduzione del colesterolo LDL (*low-density lipoprotein*) di $13,3 \pm 12,1\%$ ($p=0,002$), una riduzione del colesterolo non-HDL (*non-high-density lipoprotein*) di $12,1 \pm 13,8\%$ ($p=0,008$) ed una riduzione dell'apolipoproteina B di $18,3 \pm 28,6\%$ ($p=0,018$). La riduzione del colesterolo HDL (*high-density lipoprotein*) di $7,0 \pm 14,6\%$ non è risultata statisticamente significativa ($p=0,067$). La terapia con L-T3 ha determinato un incremento dei livelli di SHBG (*sex hormone binding protein*) di $22,3 \pm 27,0\%$ ($p=0,038$). Tra i parametri considerati, una correlazione significativa è stata osservata solo per i cambiamenti in quelli lipidici, nessuna differenza significativa è stata osservata nella glicemia a digiuno, nell'insulina o nella sensibilità insulinica. Tra i 2 trattamenti non sono state osservate differenze statisticamente significative nel questionario SF-36 e quindi nella QoL, nella frequenza cardiaca a riposo o nella pressione arteriosa, ma il trattamento con L-T3 ha determinato un incremento non significativo della pressione arteriosa diastolica (L-T3 $73,1 \pm 10,0$ vs L-T4 $68,2 \pm 7,3$ mmHg; $p=0,078$). Inoltre, non sono state osservate differenze significative né nelle dimensioni delle camere cardiache né nei parametri di funzione sistolica, anche se il trattamento con L-T3 ha determinato un tempo di rilasciamento isovolumetrico significativamente più breve, né nella vasodilatazione flusso-mediata o nei test di tolleranza

all'esercizio fisico; nessuno dei soggetti ha manifestato sintomi anginosi, e non sono stati osservati cambiamenti del tratto ST-T durante l'esercizio fisico o le fasi di recupero.

In conclusione, i risultati indicano che nell'ipotiroidismo la terapia sostitutiva con L-T3, rispetto a quella con L-T4, determina una riduzione del peso corporeo e cambiamenti favorevoli dell'assetto lipidico senza effetti collaterali apprezzabili. Questo tipo d'intervento terapeutico potrebbe essere rilevante per i pazienti ipotiroidei affetti da co-morbidità come malattie cardiovascolari, diabete, dislipidemia ed obesità, in cui il peso ed una riduzione del colesterolo sono particolarmente importanti. Tuttavia, attualmente, l'uso in terapia di L-T3 non può essere impiegato a causa di una scarsa aderenza dei pazienti al trattamento dovuta alla necessità di somministrare il farmaco 3 volte al giorno. Sono necessari ulteriori studi per caratterizzare gli effetti a lungo termine ed il sottogruppo di pazienti che potrebbe beneficiare di una terapia con L-T3 e per valutare gli effetti metabolici di una terapia combinata L-T3/L-T4.

Una terapia sostitutiva con L-T3 invece di L-T4 a dosi equivalenti determina una riduzione del peso corporeo ed una maggiore azione dell'ormone tiroideo sul metabolismo lipidico, senza differenze nella funzione cardiovascolare o nella sensibilità insulinica.

Parole chiave: L-T3/L-T4, ipotiroidismo, RCT.

Riferimenti bibliografici

Celi FS et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3466-74.

Note

*L'SF-36 è un questionario sullo stato di salute del paziente, molto breve e preciso, consta di 36 domande che si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute: AF-attività fisica, RP-limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica e RE-limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, BP-dolore fisico, GH-percezione dello stato di salute generale, VT-vitalità, SF-attività sociali, MH- salute mentale e una domanda sul cambiamento nello stato di salute. Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, si riferiscono ad un periodo di 4 settimane precedenti la compilazione del questionario.

Valutazione d'efficacia e sicurezza di tolvaptan nello scompenso cardiaco in pazienti con sovraccarico di volume nonostante l'utilizzo di diuretici convenzionali: studio di fase III in aperto

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La ritenzione di liquidi ed il conseguente sovraccarico di volume sono complicanze frequentemente associate allo scompenso cardiaco (SC), il loro trattamento consiste fondamentalmente nell'utilizzo di farmaci diuretici dell'ansa o tiazidici. L'utilizzo dei diuretici tuttavia è spesso complicato da fenomeni di resistenza al farmaco oltre che ad alterazioni elettrolitiche plasmatiche che non permettono l'utilizzo a dose piena e quindi il raggiungimento di dosaggi terapeutici efficaci. Tolvaptan blocca competitivamente il recettore V2 per la vasopressina ed inibisce il riassorbimento di acqua vasopressina-mediato a livello del dotto collettore renale, proprio per la sua attività diuretica è stato ipotizzato un suo utilizzo in pazienti con sovraccarico di volume associato a SC o cirrosi epatica. In uno studio di dose ranging, tolvaptan è stato somministrato alle dosi di 15, 30 e 45 mg al giorno per 7 giorni in pazienti giapponesi scompensati con sovraccarico di volume nonostante l'utilizzo di furosemide ad un dosaggio ≥ 40 mg. In tale studio tolvaptan si è dimostrato capace di incrementare la diuresi e quindi ridurre il peso corporeo e le manifestazioni cliniche di scompenso. La perdita di peso si è manifestata in maniera dose indipendente, mentre gli eventi avversi aumentavano al crescere del dosaggio.

Il presente studio si pone come obiettivo di esaminare la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo di tolvaptan per un periodo superiore a 7 giorni consecutivi ad un dosaggio di 15 o 30 mg/die in pazienti con insufficiente risposta ad un iniziale trattamento con 15 mg/die di tolvaptan per 7 giorni.

Lo studio, di fase III, in aperto, non controllato e multicentrico, consisteva in un periodo di *run in* (3 giorni), un periodo di trattamento (14 giorni: 7 periodo I + 7 periodo II) ed un periodo di osservazione *follow-up* (giorni 2-3 o 7-10 dopo l'ultima dose). I criteri di inclusione comprendevano: pazienti di età compresa tra 20 e 85 anni con SC che presentavano evidente edema degli arti inferiori, congestione polmonare o turgore delle vene giugulari in seguito ad accumulo di liquidi nonostante la terapia diuretica convenzionale. Tra questi soggetti sono stati considerati eleggibili solo coloro che avevano ricevuto un trattamento con diuretici \geq a 7 giorni per trattare il sovraccarico di volume o coloro che erano stati sottoposti ad una delle seguenti terapie per 3 o più giorni prima dello studio: furosemide al dosaggio \geq 40 mg; terapia di combinazione con diuretici tiazidici e dell'ansa (indipendentemente dal dosaggio); terapia di combinazione con diuretici dell'ansa ed aldosterone antagonisti (indipendentemente dal dosaggio). I criteri di esclusione comprendevano: notevoli cambiamenti di segni e sintomi associati allo SC; utilizzo di dispositivo di assistenza ventricolare; sospetta ipovolemia; cardiomiopatia ipertrofica (ad eccezione delle cardiomiopatie in fase dilatativa), stenosi valvolari o coma epatico; infarto miocardio acuto (IMA) nei 30 giorni precedenti l'arruolamento; miocardite in fase attiva o cardiomiopatia amiloide; diabete mellito non controllato, anuria o disuria; storia di tachicardia o fibrillazione ventricolare entro i 30 giorni precedenti l'arruolamento, storia di malattia cerebrovascolare nei 6 mesi precedenti l'ingresso nello studio; storia di ipersensibilità o reazioni specifiche alle benzodiazepine; BMI $>$ 35 kg/m² o pressione arteriosa sistolica $<$ 90 mmHg; qualsiasi delle seguenti anomalie di laboratorio: bilirubina totale $>$ 3,0 mg/dl, creatininemia $>$ 3mg/dl, sodio plasmatico $>$ 147 mEq/L, potassio plasmatico $>$ 5,5 mEq/L. Il concomitante utilizzo di terapie iniettive con peptide natriuretico atriale umano, inibitori delle fosfodiesterasi III, catecolammine, colforsin e diuretici per il trattamento dello SC è stato proibito nel periodo compreso fra il *run in* ed un giorno dopo l'assunzione dell'ultima dose del farmaco in esame, mentre rimanevano invariate le eventuali terapie con diuretici orali, soluzioni infusive, farmaci per il trattamento dello SC diversi da quelli precedentemente elencati, antipertensivi e la restrizione dietetica di sale.

Il primo giorno del periodo di *run in* veniva fissata la dose di diuretico da somministrare (i.e. giorno -3), quindi nella fase di trattamento veniva somministrato in aperto tolvaptan alla dose di 15 mg al giorno per 7 giorni dopo colazione (periodo trattamento I). Dopo 7 giorni il farmaco veniva sospeso in quei soggetti che mostravano un netto miglioramento o scomparsa dei segni di sovraccarico di volume (edemi declivi agli arti inferiori, turgore giugulare e congestione polmonare), i pazienti che continuavano a mostrare questi segni entravano nella fase II del trattamento che durava altri 7 giorni nei quali la dose del farmaco veniva aumentata a 30 mg al giorno in quei pazienti che presentavano i 2 seguenti criteri: (1) un incremento della diuresi \leq 500 mL nelle 24 ore dal primo giorno di trattamento del periodo I, (2) una differenza di peso corporeo \leq 1,0 kg tra giorni 6 e 7 del periodo I. I soggetti che non presentavano entrambi queste caratteristiche continuavano a ricevere 15 mg di tolvaptan per altri 7 giorni.

L'end point primario di efficacia era rappresentato dalla riduzione del peso corporeo rispetto al basale (ultimo giorno del periodo di *run in*). L'end point secondario era rappresentato dalla riduzione dei segni di sovraccarico di volume (edemi declivi agli arti inferiori, turgore giugulare, congestione polmonare ed epatomegalia). L'efficacia del farmaco è stata valutata ogni 7 giorni di trattamento. Il *follow up* è stato eseguito a 2-3 e 7-10 dalla somministrazione dell'ultima dose e l'osservazione finale a 14-20 giorni. Il peso corporeo, la diuresi e l'introito idrico (non è stata imposta alcuna restrizione idrica) sono stati monitorati giornalmente durante il periodo di ospedalizzazione che si è protratto dal periodo di *run in* a quello di *follow up*.

I pazienti arruolati sono stati in totale 52, distribuiti in 27 centri, in un periodo di tempo che andava tra il 12 Ottobre 2007 ed il 19 Giugno 2008. Un paziente è stato escluso. Dei 51 pazienti rimanenti, 15 hanno completato entrambi i periodi di trattamento, gli altri 36 hanno completato solo il periodo I. Dei 36 pazienti che hanno interrotto tolvaptan al termine della prima settimana, 24 presentavano i criteri che consentivano l'interruzione del trattamento, in 12 soggetti, invece, il farmaco è stato sospeso prima che completassero il periodo di trattamento. Tolvaptan è stato sospeso per la comparsa di eventi avversi in 6 soggetti, per volontà del medico in 1 paziente, per scomparsa dei sintomi congestizi in 3 pazienti, per ipernatriemia in 1 paziente, per scarsa risposta in 1 paziente. Dei 15 pazienti che sono entrati nel II periodo di trattamento, 13 hanno continuato a ricevere 15 mg di tolvaptan, in 2 pazienti la dose è stata invece aumentata a 30 mg. Dei pazienti che hanno continuato con 15 mg, 2

hanno sospeso il trattamento per eventi avversi e per scarsa risposta. Entrambi i pazienti passati a 30 mg hanno completato il II periodo di trattamento.

Dall'analisi dell'efficacia del farmaco nel I periodo di trattamento si è potuta osservare una riduzione del peso corporeo già dal primo giorno di trattamento che continuava gradualmente per tutti i 7 giorni, mostrando una riduzione media di peso corporeo di $1,95 \pm 1,98$ kg al giorno 7 di trattamento rispetto al basale. Per quanto riguarda i segni clinici di congestione, al giorno 7 di trattamento si è potuto osservare un miglioramento dell'edema degli arti inferiori nel 75% dei pazienti (27/36), e un 61,7% (29/47) mostrava riduzione della congestione polmonare. La riduzione dell'epatomegalia è risultata di $-1,42 \pm 1,26$ cm ($n=15$), quella della distensione delle giugulari $-3,87 \pm 3,78$ cm ($n=15$). La diuresi è risultata notevolmente aumentata il primo giorno, fra i giorni 3 e 7 era mantenuto un incremento di circa 500 mL rispetto al basale. L'efficacia di tolvaptan nel II periodo di trattamento è stata calcolata sui 13 pazienti che hanno continuato a ricevere il dosaggio di 15 mg. Il peso corporeo è rimasto sotto i livelli basali con cambiamenti in media di $-1,55 \pm 2,13$ kg al giorno 7 e di $-2,35 \pm 1,44$ kg al giorno 14. L'edema degli arti inferiori è migliorato nel 44% dei pazienti (4/9) al giorno 7, passando al 75% (6/8) al giorno 14. La congestione polmonare migliorava nel 30,8% (4/13) al giorno 7, passando a 46,2% (6/13) al giorno 14. La riduzione della distensione delle giugulari passava da $-1,74 \pm 1,34$ cm al giorno 7 a $-3,14 \pm 1,80$ cm al giorno 14. L'epatomegalia diminuiva da $1,50 \pm 1,55$ cm al giorno 7 a $2,00 \pm 1,71$ cm al giorno 14. La diuresi rimaneva di circa 500 mL/giorno maggiore rispetto al basale al giorno 7 di trattamento, e di circa 300 mL maggiore il giorno dopo l'assunzione dell'ultima dose.

Durante lo studio si sono verificati in totale 163 eventi avversi in 45 pazienti (88,2%), rappresentati principalmente dalla sete e dall'aumento dei livelli plasmatici di urea, acido urico, glucosio, creatinina e potassio. Di questi eventi 4 sono stati gravi ed hanno interessato 4 pazienti (7,8%), mentre 10 eventi in 9 soggetti (17,6%) hanno causato la sospensione del farmaco. Si sono presentati 3 eventi severi in 3 pazienti (5,9%). Dei pazienti che hanno presentato gravi eventi avversi (embolia arteriosa cerebrale, insufficienza renale cronica e SC) 3 sono morti, mentre il quarto paziente è stato ricoverato per trombosi intracardiaca. Gli eventi avversi comparsi nel II periodo di trattamento sono stati di tipo lieve eccetto per i casi di aggravamento dello SC (severi) ed infezione delle vie urinarie (moderati), indicando che la prosecuzione del trattamento non influenza la tollerabilità al farmaco. Non si sono presentati inoltre eventi avversi moderati o gravi nei 2 pazienti che hanno assunto 30 mg di tolvaptan nel II periodo di trattamento.

Alla luce di questi dati il presente studio dimostra l'efficacia e la sicurezza di tolvaptan somministrato alla dose di 15 mg/giorno per 7-14 giorni in pazienti giapponesi affetti da SC con sovraccarico di volume nonostante la terapia diuretica convenzionale

Parole chiave: scompenso cardiaco, , tolvaptan, studio di fase III.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Riferimento bibliografico

Fukunami M et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Heart Failure Patients with Sustained Volume Overload despite the Use of Conventional Diuretics: A Phase III Open-Label Study. *Cardiovasc Drugs Ther* DOI 10.1007/s10557-011-6348-y.

Fludarabina in associazione con alemtuzumab vs fludarabina in monoterapia in pazienti precedentemente trattati per leucemia linfocitica cronica: uno studio clinico randomizzato di fase III

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

In ragione della natura incurabile della leucemia linfocitica cronica (LLC) e del peggioramento della prognosi man mano che la patologia progredisce o diviene refrattaria, lo sviluppo di regimi terapeutici alternativi nelle fasi precoci di trattamento è essenziale per il miglioramento degli esiti. Studi preclinici hanno suggerito che il trattamento con alemtuzumab in associazione

a fludarabina potrebbe avere un effetto sinergico grazie ad un meccanismo d'azione complementare.

Gli autori di questo studio hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza della combinazione alemtuzumab-fludarabina vs fludarabina in monoterapia nei pazienti con LLC recidivante o refrattaria.

Questo studio multicentrico (43 centri in Europa e 5 in Nord America) ha arruolato pazienti con età >18 anni affetti da LLC recidivante o refrattaria, definita secondo i *National Cancer Institute Working Group's 1996 criteria*[#], con evidenza di malattia progressiva che richiedeva terapia dopo una prima linea di trattamento per LLC. Criteri di inclusione aggiuntivi comprendevano: stadio della malattia A, B o C secondo Binet o Rai I-IV^S; WHO *performance status*⁺ 0 o 1; aspettativa di vita di almeno 12 settimane; trattamento antitumorale, intervento chirurgico maggiore o radioterapia antecedente 3 settimane rispetto alla randomizzazione nello studio; risoluzione completa di eventi avversi acuti causati da terapie precedenti; funzionalità epatica e renale adeguata. I criteri di esclusione prevedevano: trattamenti precedenti per LLC con più di un regime terapeutico o con la combinazione fludarabina-alemtuzumab; test di Coombs positivo ed emolisi attiva; conta neutrofila assoluta (ANC) < 1.5x10⁹/L o conta piastrinica < 75x10⁹, a meno che queste alterazioni non fossero legate ad un coinvolgimento del midollo osseo da parte della LLC; malattie che richiedevano l'uso cronico di corticosteroidi; anamnesi positiva per anafilassi ad anticorpi monoclonali; positività per HIV; evidenza di infezione attiva o anamnesi positiva per infezione di grado IV nei 3 mesi precedenti la randomizzazione; seconda neoplasia attiva; coinvolgimento del sistema Nervoso Centrale; concomitanza di altre patologie gravi; progressione dovuta ad un cancro più aggressivo delle cellule B (es. sindrome di Richter); anamnesi positiva per epatite virale o epatite B sieropositiva in assenza di immunizzazione.

In questo studio in aperto, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere fludarabina in associazione a alemtuzumab o fludarabina in monoterapia. Durante il primo ciclo di trattamento, i pazienti nel gruppo in trattamento combinato sono stati trattati con dosi di alemtuzumab incrementate gradualmente (3 mg/die, 10 mg/die, 30 mg/die per infusione endovenosa di 2 ore). L'incremento di alemtuzumab fino a 30 mg era permesso per un massimo di 14 giorni. Alla fine dell'incremento, i pazienti sono stati trattati con fludarabina (30 mg/m² al giorno, per via endovenosa per 30 minuti), seguito da alemtuzumab (30 mg/die, per via endovenosa per 2 ore); entrambi i farmaci sono stati somministrati quotidianamente per 3 giorni. I cicli sono stati ripetuti ogni 28 giorni. I pazienti randomizzati alla monoterapia con fludarabina sono stati trattati con 25 mg/m²/die per 5 giorni per via endovenosa per 15-30 minuti, ogni 28 giorni. I pazienti di entrambi i gruppi sono stati suddivisi a ricevere un minimo di 4 cicli e un massimo di 6 cicli di trattamento in base alla risposta (valutata ogni 2 cicli) ed alla tossicità. Valutazioni cliniche, radiografiche (RX toracico o TAC, se clinicamente indicata) e di laboratorio per la risposta o la progressione sono state effettuate ogni 2 cicli durante la terapia ed ogni 3 mesi dopo il trattamento fino alla progressione della malattia. I pazienti con risposta clinica completa (RC) o risposta parziale (RP) senza miglioramento dei parametri ematici sono stati sottoposti a valutazione del midollo osseo e valutazione della malattia minima residua (*minimal residual disease*, MRD) due mesi dopo la fine del trattamento. L'*endpoint* primario di questo studio è la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), definita come il periodo dalla randomizzazione fino alla progressione della malattia o al decesso per qualsiasi causa. Gli *endpoint* secondari principali comprendevano il tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR), il tasso di risposta completa (*complete response rate*, CR), la sopravvivenza complessiva e sicurezza. L'analisi di efficacia primaria era basata sulle valutazioni della risposta e progressione della patologia di ciascun paziente. Nell'analisi di efficacia sono stati inclusi tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco in studio. L'analisi principale è stata eseguita sulla base dell'*intention-to-treat* (ITT) per tutti i pazienti randomizzati al trattamento.

Da luglio 2004 ad ottobre 2008 sono stati arruolati 335 pazienti, randomizzati a fludarabina in monoterapia o in associazione ad alemtuzumab. Fludarabina in combinazione ad alemtuzumab (n=168) è risultata migliore in termini di PFS rispetto a fludarabina in monoterapia (n=167; mediana 23,7 mesi [95% IC 19,2-28,4] vs 16,5 mesi [95% IC 12,5-21,2]; HR 0,61 [95% IC 0,47-0,80]; p=0,0003). Il CR è risultato significativamente maggiore nel gruppo fludarabina +

alemtuzumab (21 pazienti, 13%) vs fludarabina in monoterapia (7 pazienti; 4%) ($p=0,006$). La sopravvivenza complessiva mediana è risultata significativamente migliore nel gruppo in trattamento combinato (117 su 168 pz) vs monoterapia (100 su 167) (HR 0,65 [0,45-0,94]; $p=0,021$). Gli eventi avversi per qualsiasi causa sono insorti in 161 (98%) di 164 pazienti nel gruppo in trattamento combinato e 149 (90%) di 165 nel gruppo fludarabina. I pazienti nel gruppo fludarabina in associazione ad alemtuzumab hanno sviluppato un numero maggiore di infezioni da citomegalovirus (23 [14%] vs 1 [$<1\%$]) ed eventi avversi di grado 1 o 2 correlati all'infusione di alemtuzumab (102 [62%] vs 22 [13%]). Tossicità di grado 3 o 4 nei gruppi in trattamento combinato o in monoterapia sono state leucopenia (121 di 164 [74%] vs 55 di 164 [34%]), linfopenia (149 di 158 [94%] vs 53 di 161 [33%]), neutropenia (93 di 157 [59%] vs 110 di 161 [68%]), trombocitopenia (18 di 164 [11%] vs 27 di 163 [17%]) ed anemia (14 di 163 [9%] vs 28 di 164 [17%]). L'incidenza di eventi avversi gravi è risultata maggiore nel gruppo combinato (54 di 164 [33%] vs 41 di 165 [25%]; i decessi per eventi avversi erano simili in entrambi i gruppi di trattamento (10 [6%] vs 12 [7%]).

La discrepanza osservata negli eventi avversi di grado 3 o 4 tra i due gruppi è correlata al meccanismo di azione di alemtuzumab (in particolare per linfopenia o leucopenia e reazioni correlate all'infusione). La combinazione fludarabina-alemtuzumab mostra alcuni vantaggi come terapia di seconda linea; in particolare, questo trattamento non necessita di esposizione a farmaci alchilanti aggiuntivi; il periodo di esposizione è breve ed infine la somministrazione di alemtuzumab 3 giorni al mese migliora la compliance dei pazienti rispetto a 3 volte a settimana per 12 settimane come previsto in altre terapie.

La combinazione fludarabina-alemtuzumab fornisce un beneficio clinico con profilo di sicurezza accettabile rispetto a fludarabina in monoterapia, nei pazienti con LLC precedentemente trattati con altri farmaci. Questo trattamento potrebbe rappresentare una ulteriore importante opzione nei pazienti con LLC recidivante o refrattaria.

Parole chiave: fludarabina+alemtuzumab vs fludarabina, LLC, studio randomizzato di fase III.

Conflitto di interessi: lo studio è stato finanziato da Genzyme (produttore di alemtuzumab). Alcuni autori di questo studio hanno ricevuto compensi da Genzyme. Due autori sono dipendenti di Genzyme.

Riferimento bibliografico

Elter T et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:1204-13.

Sono criteri diagnostici di evidenza I rielaborati dal NCI (National Cancer Institute):

Linfocitosi periferica $> 5000/MI$;

Infiltrato midollare all'agoaspirato e/o alla biopsia midollare $> 30\%$;

Linfocitosi periferica e midollare con espressione di più di un marcatore di fenotipo B;

Elementi linfoidi ad abito prolinfocitico nel midollo $<10\%$ sono compatibili con diagnosi di LLC-B tipica, e fra 10-55% con LLC variante.

§ modelli di classificazione basati su parametri clinici (linfadenomegalia, epatomegalia, splenomegalia) e di laboratorio (anemia e piastrinopenia). Entrambi i modelli permettono la suddivisione dei pazienti affetti da LLC in tre gruppi a prognosi buona, intermedia e sfavorevole.

+ scala di valutazione dello stato di validità generale di un paziente, la quale viene utilizzata in oncologia per stabilire l'indicazione al trattamento, per la valutazione della risposta clinica alla terapia e come fattore prognostico nelle neoplasie in fase avanzata.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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 Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Serena Bodei (Università di Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



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 associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, 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 (webmaster@sifweb.org), 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.
