



Newsletter numero 105 del 15.07.2012

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

- **Efficacia e tollerabilità di zonisamide vs carbamazepina a rilascio controllato nell'epilessia parziale di nuovo riscontro: studio randomizzato, di fase 3, di non-inferiorità, in doppio cieco**
- **Esperienza clinica con furosemide in infusione continua a dosi ridotte nell'insufficienza cardiaca acuta: valutazione di efficacia e sicurezza**
- **L'uso prolungato di farmaci antiaggreganti piastrinici in pazienti con ictus: uno studio di follow-up basato sui registri di prescrizione**
- **Il sistema renina-angiotensina nel disordine da stress post traumatico: gli ACE inibitori ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina sono associati a minori sintomi da stress traumatico**
- **Variabilità internazionale nell'uso di anticoagulanti orali in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale**
- **Approvazione di nuovi farmaci - paragone fra tre Agenzie Regolatorie**
- **Clodronato orale per il trattamento adiuvante del tumore mammario operabile: studio multicentrico, randomizzato, placebo-controllato (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34: NSABP B34*)**
- **Ictus trombotico e infarto del miocardio con i contraccettivi ormonali**
- **L'associazione sumatriptan+naprossene sodico per l'emicrania negli adolescenti**

Efficacia e tollerabilità di zonisamide vs carbamazepina a rilascio controllato nell'epilessia parziale di nuovo riscontro: studio randomizzato, di fase 3, di non-inferiorità, in doppio cieco

A cura delle Dott.sse Serena Bodei e Francesca Bedussi

La scelta del farmaco antiepilettico più appropriato per un paziente con diagnosi di epilessia è problematica, soprattutto perché non vi è una differenza sostanziale in termini di efficacia fra i farmaci considerati di prima linea. Zonisamide è un derivato del benzisoxazole, chimicamente non correlato ad altri farmaci antiepilettici. Questo principio attivo presenta meccanismi d'azione multipli, che includono l'inibizione dei canali del Na⁺ e la riduzione delle correnti Ca²⁺ di tipo T. È autorizzato nel trattamento aggiuntivo di pazienti adulti con crisi parziali.

L'obiettivo di questo studio era quello di paragonare l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con zonisamide vs con carbamazepina a rilascio controllato in pazienti con nuova diagnosi di epilessia parziale.

Si tratta di uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di non-inferiorità, a gruppi paralleli. Erano considerati eleggibili (in un rapporto 1:1) pazienti maschi e femmine di età compresa tra 18 e 75 anni, a cui era stata posta nuova diagnosi di epilessia, che avevano avuto almeno due crisi parziali (con o senza generalizzazione secondaria) o crisi tonico-cloniche generalizzate senza una chiara origine focale nei precedenti 12 mesi (almeno un episodio convulsivo nei 3 mesi precedenti), che non avevano ricevuto farmaci antiepilettici o erano stati trattati con un farmaco antiepilettico per non più di 2 settimane. I pazienti dovevano avere effettuato un elettroencefalogramma (EEG) ed una TAC o RMN dell'encefalo (per confermare l'assenza di una lesione neurologica progressiva) nei 12 mesi precedenti. I criteri di esclusione comprendevano indicatori di epilessia generalizzata idiopatica, malattie psichiatriche, renali, epatiche, ipertensione incontrollata e precedente trattamento con carbamazepina o zonisamide. Le donne erano escluse se erano in gravidanza o in allattamento o se non utilizzavano una forma di contraccezione accettata (pillola contraccettiva orale con $\geq 50\mu\text{g}$ di etinilestradiolo, iniezioni ed impianti contraccettivi). Inoltre, i partecipanti reclutati in India, Corea del Sud o Taiwan e quelli di origine asiatica di altri paesi, erano esclusi se avevano l'allele HLA-B*1502[#].

Dopo l'inizio del trattamento (zonisamide 100 mg/die vs carbamazepina 200 mg/die, somministrati in due dosi) ed aumento del dosaggio nelle 4 settimane successive fino alle dosi zonisamide 300 mg/die vs carbamazepina 600 mg/die, i pazienti entravano in un periodo a dosaggio flessibile di 26-78 settimane (zonisamide 200-500 mg/die somministrati una volta al giorno vs carbamazepina 400-1200 mg/die somministrata 2 volte al giorno). Durante il periodo a dosaggio flessibile, le dosi dei pazienti venivano aumentate solo se avevano una crisi, mentre venivano diminuite, se necessario, per intolleranza. Ogni gruppo di trattamento aveva 2 possibili *step* di aumento del dosaggio (zonisamide 400 mg/die > 500 mg/die vs carbamazepina 800 mg/die > 1200 mg/die) ed il periodo di dosaggio flessibile era al massimo di 78 settimane. I pazienti a zonisamide 200 mg/die o carbamazepina 400 mg/die inizialmente sottodosati avevano 2 possibili *step* di aumento, se gli eventi avversi che avevano portato al sottodosaggio si risolvevano. In questi pazienti si passava da zonisamide 300 mg/die a 400 mg/die e da carbamazepina 600 mg/die a 800 mg/die. I pazienti liberi da crisi per 26 settimane, iniziavano una fase di mantenimento di 26 settimane, dopo la quale continuavano lo studio assumendo la stessa dose o venivano esclusi perché in "sottodosaggio". I pazienti venivano esclusi dallo studio se avevano bisogno di una dose al di fuori del *range* consentito, o avevano convulsioni durante la fase di mantenimento.

L'*endpoint* primario era la proporzione dei pazienti (*popolazione per-protocol**) in cui si era registrata l'assenza di convulsioni (indipendentemente dal tipo) per 26 settimane mentre ricevevano una dose fissa del farmaco in studio. L'*endpoint* secondario era la proporzione dei pazienti che non avevano convulsioni per almeno 52 settimane, il tempo libero da convulsioni dall'inizio della terapia a 26 e 52 settimane ed il tempo di abbandono dello studio per assenza di efficacia o eventi avversi. Sicurezza e tollerabilità sono stati valutati in termini di incidenza degli eventi avversi; numero degli eventi avversi gravi; pazienti che hanno abbandonato lo studio; valutazioni neurologiche, cliniche, di laboratorio; parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca al polso radiale, temperatura corporea) ed elettrocardiogramma (ECG).

Seicentottantadue pazienti sono stati sottoposti a *screening* per l'inclusione nello studio, di questi, 99 sono stati esclusi per anomalie riscontrate ai test ematochimici (n=42), per revoca del consenso (n=18), per devianza dal protocollo (n=14) e per altre ragioni (perdita al *follow-up*, risultato anormale all'ECG, n=25). Tra il 13 luglio 2007 ed il 14 gennaio 2011 sono stati reclutati 583 pazienti provenienti da 120 centri in 22 Paesi in Asia, Australia ed Europa. Questi sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con zonisamide (n=268) o con carbamazepina (n=301). Due pazienti (1 per ciascun gruppo) sono stati esclusi perché non hanno ricevuto il trattamento a loro assegnato. Hanno completato lo studio 161 pazienti (57%) del gruppo zonisamide e 192 pazienti (64%) del gruppo carbamazepina. I principali motivi dell'interruzione erano dovuti a eventi avversi, revoca del consenso, mancanza di efficacia, perdita al *follow-up*. Caratteristiche demografiche al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento, entrambi presentavano più uomini che donne. Le cause dell'epilessia erano sconosciute in molti pazienti, ma dove c'erano dati disponibili, questi erano simili tra i due gruppi.

Nella *popolazione per protocol**, in 177 pazienti su 223 (79,4%) nel gruppo zonisamide vs 195 pazienti su 233 (83,7%) nel gruppo carbamazepina, non sono state riportate convulsioni per 26 settimane. La differenza assoluta fra i trattamenti era -4,5% (IC 95% -12,2 - 3,1) [il limite inferiore del 95% CI per la differenza assoluta, -12,2%, è poco al di là del limite prefissato di -12%]. La differenza relativa fra i trattamenti era -5,4% (-14,7 - 3,7) [il limite inferiore del per la differenza relativa, -14,7%, è superiore al limite di -20%, stabilito dalle linee guida della Lega Internazionale Contro l'Epilessia, ILAE]. I risultati nella *popolazione intention-to-treat*** sono simili ai precedenti: in 195 pazienti su 281 (69,4%) nel gruppo zonisamide vs 224 pazienti su 300 (74,7%) nel gruppo carbamazepina non hanno riportato convulsioni per 26 settimane; la differenza assoluta era -6,1% (-13,6 - 1,4). La proporzione di partecipanti che nella *popolazione per-protocol* non ha avuto convulsioni per 52 settimane era di 146 su 216 (67,6%) nel gruppo zonisamide vs 171 su 229 (74,7%) nel gruppo carbamazepina e la differenza di trattamento assoluta era -7,9% (-17,2 - 1,5). I risultati della *popolazione intention-to-treat* supportano quelli della *popolazione per-protocol*: la proporzione di pazienti che non hanno avuto convulsioni per 52 settimane era 157 di 281 (55,9%) nel gruppo zonisamide vs 187 pazienti su 300 (62,3%) nel gruppo carbamazepina e la differenza di trattamento assoluta tra i due gruppi era -7,7% (-16,1 - 0,7). Per la *popolazione per-protocol*, il tempo medio di assenza di convulsioni per 26 settimane era di 204 giorni per entrambi i gruppi di trattamento (HR 0,92, 0,75 - 1,14), mentre quello per 52 settimane era di 381 giorni per entrambi i gruppi di trattamento (HR 0,88, 0,70 - 1,11). I risultati erano molto simili a quelli della *popolazione intention-to-treat*, dove il tempo medio di assenza di convulsioni per 26 settimane era di 205 giorni per il gruppo zonisamide vs 204 giorni per carbamazepina (HR 0,91, 0,75 - 1,11) e quello per 52 settimane era di 382 giorni per il gruppo zonisamide vs 381 giorni per carbamazepina (HR 0,83, 0,67 - 1,04). L'*endpoint* di assenza di convulsioni per 26 settimane è stato raggiunto alla dose *target* più bassa, in entrambi i gruppi: nella *popolazione per-protocol*, 154 (87%) dei pazienti trattati con zonisamide assumevano 300 mg/die e 173 (88,7%) dei pazienti trattati con carbamazepina assumevano 600 mg/die. La distribuzione della dose nella *popolazione intention-to-treat* era molto simile. L'incidenza complessiva degli eventi avversi da ascrivere al trattamento era simile per zonisamide (170, 60%) vs carbamazepina (185, 62%), così come l'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento (rispettivamente, 102, 36% vs 115, 38%). Gli eventi avversi più frequentemente riportati ($\geq 5\%$ pazienti in entrambi i gruppi) erano cefalea, diminuzione dell'appetito, sonnolenza, vertigini e perdita di peso. La diminuzione dell'appetito e la perdita di peso erano più frequenti nel gruppo zonisamide, mentre le vertigini erano più frequenti nel gruppo carbamazepina. Molti degli eventi avversi erano di media o moderata gravità. Un paziente del gruppo zonisamide è deceduto, ma la sua morte è stata considerata come non correlata al farmaco in studio (presentava un infarto miocardico precedente, ma allo screening aveva un ECG nella norma). In 32 pazienti sono stati riportati severi eventi avversi, di cui 10 considerati probabilmente o possibilmente correlati al trattamento. Alcuni pazienti hanno interrotto lo studio a causa degli eventi avversi, quelli più comunemente riportati erano: *rash*, vertigini, "fatigue" e perdita della memoria. Solo nel gruppo carbamazepina sono stati riportati 2 casi di iponatriemia (diminuzione della concentrazione di sodio da 136 mmol/L allo *screening* a 115 mmol/L dopo 3 mesi di trattamento e da 142 mmol/L allo screening a 121 mmol/L dopo circa 1 anno di trattamento), probabilmente correlati al trattamento. In seguito al trattamento, non si sono

verificate altre alterazioni dei test ematochimici clinicamente significative. Nessun paziente aveva parametri vitali anormali o indici elettrocardiografici patologici.

Zonisamide, in accordo con le linee guida della ILAE, si è dimostrato non-inferiore alla carbamazepina ed è ben tollerato quando somministrato come monoterapia a pazienti con nuova diagnosi di epilessia parziale.

Come sottolineato nell'editoriale di accompagnamento all'articolo, zonisamide potrebbe rivelarsi un'utile monoterapia in pazienti a cui è stata diagnosticata recentemente epilessia parziale poiché è improbabile che interagisca con altri farmaci, ha il vantaggio di un'unica somministrazione giornaliera ed è gravato da minori eventi avversi rispetto a carbamazepina.

Parole chiave: epilessia, zonisamide, carbamazepina.

Conflitto d'interesse:

Lo studio clinico è stato sponsorizzato dall'Azienda farmaceutica Eisai Ltd, proprietaria del brevetto di zonisamide. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende Farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Baulac M et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 579-88.

Esperienza clinica con furosemide in infusione continua a dosi ridotte nell'insufficienza cardiaca acuta: valutazione di efficacia e sicurezza

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

I diuretici dell'ansa come la furosemide rappresentano l'approccio terapeutico abituale per il mantenimento di un buon bilancio di fluidi nel trattamento dell'insufficienza cardiaca (Heart Failure, HF). Inoltre, una dose pari a 160 mg di furosemide (o una dose equivalente di altri diuretici dell'ansa) è necessaria in circa un quarto dei pazienti ricoverati per HF acuta. I risultati del recente studio DOSE-AHF (*N Engl J Med*. 2011; 364:797-805), nel quale sono paragonate basse dosi (mediana: 358 mg in 72 ore) vs dosi più alte (mediana: 773 mg in 72 ore) suggerivano un modesto vantaggio della somministrazione della dose più alta nel miglioramento complessivo dei sintomi e della perdita netta di fluidi. Tuttavia, rimane aperta una controversia per quanto riguarda i dati di efficacia e di sicurezza. Inoltre, nello studio DOSE-AHF non sono state eseguite analisi del gruppo di pazienti che hanno ricevuto dosi basse di furosemide in infusione continua. I dati clinici di efficacia e sicurezza relativi agli effetti di furosemide somministrata in dosi ridotte (<160 mg/24 ore) per infusione endovenosa continua in pazienti con HF acuta sono quindi scarsi.

Considerando le potenzialità cliniche della somministrazione di basse dosi (<160 mg/24 ore) di furosemide in infusione continua nei pazienti con HF acuta, questo studio si propone di valutarne l'efficacia e la sicurezza relativamente alla risposta diuretica, alla funzione renale ed agli esiti nel paziente.

Questo studio ha realizzato un'analisi retrospettiva di pazienti consecutivi ricoverati con HF presso l'unità di cure intensive cardiache del Centro Medico della Los Angeles County e della University of Southern California. Pazienti adulti ammessi in questi centri medici tra aprile 2009 e luglio 2010 sono stati valutati per l'inclusione. I pazienti sono stati inclusi se erano stati trattati con infusione intravenosa continua di furosemide per almeno 3 ore, dopo essere stati trattati inizialmente con boli intermittenti di furosemide (normalmente 40-80 mg ogni 12 ore). I pazienti sono stati esclusi in caso di mancanza di dati relativi all'escrezione urinaria durante il trattamento con boli intermittenti di furosemide (escrezione urinaria basale), o qualora l'infusione continua di furosemide non fosse stata somministrata per almeno tre ore consecutive, senza interruzioni. Pazienti che avevano ricevuto trattamenti addizionali con diuretici diversi (es. metazolone) in combinazione con l'infusione continua di furosemide sono

stati esclusi. Pazienti con creatinina basale ≥ 5 mg/dL o quelli che avevano ricevuto terapia di sostituzione renale in qualsiasi momento durante il ricovero sono stati esclusi. I dati sono stati raccolti attraverso il sistema delle cartelle mediche elettroniche in uso nei Centri Medici di arruolamento. I dati relativi all'infusione continua di furosemide comprendevano dose iniziale, dose massima e dose minima e durata della terapia. I dati dei pazienti comprendevano caratteristiche demografico-cliniche (storia medica di malattia cardiaca ischemica, ipertensione, aritmia, dislipidemia, diabete, abitudine al fumo, consumo di alcool), informazioni relative all'HF (eziologia ischemica o non-ischemica, classificazione funzionale secondo la New York Heart Association), frazione di eiezione ventricolare sinistra [LVEF]), altri trattamenti cardiovascolari concomitanti durante l'infusione continua di furosemide (nitroglicerina, nesitiride*, nitroprussiato, dobutamina, milrinone*, dopamina, noradrenalina, adrenalina, fenilefrina, vasopressina, altri vasopressori, beta-bloccanti, calcio antagonisti, ACE-inibitori, sartani, idralazina*, nitrati per via orale, digossina, spironolattone, e amiodarone), e altro (lunghezza del periodo di ricovero, mortalità ospedaliera). I dati raccolti correlati agli *endpoint* dello studio comprendevano statistiche vitali orarie, escrezione urinaria, bilancio netto del fluido, e analisi chimiche sierologiche.

L'*endpoint* primario di efficacia dello studio era la differenza nell'escrezione oraria media di urina durante l'infusione endovenosa continua di furosemide rispetto al basale (boli intermittenti di furosemide). Inoltre è stata valutata la differenza netta nel bilancio del fluido.

L'*endpoint* primario di sicurezza era la differenza media di creatinina sierica alla dimissione rispetto al basale. Questo *endpoint* è stato scelto per stabilire se l'infusione continua di furosemide fosse associata con qualsiasi effetto finale sulla funzione renale. *Endpoint* secondari di sicurezza renale comprendevano la differenza media nella creatinina sierica a 24 ore rispetto al basale la differenza media nel picco di creatinina sierica durante l'infusione continua di furosemide rispetto al basale, la differenza media nell'azotemia a 24 ore, e alla dimissione rispetto al basale e la differenza media nella velocità stimata di filtrazione glomerulare al picco sierico di creatinina rispetto al basale. E' stata inoltre valutata l'incidenza del danno renale acuto, definito come l'incremento assoluto nella creatinina sierica di 0,3 mg/dL o superiore, o come un aumento del 25% rispetto al basale. Altri *endpoint* di sicurezza comprendevano incidenza di anomalie elettrolitiche e di ipotensione (pressione sistolica < 80 mmHg o pressione arteriosa media < 50 mmHg) durante l'infusione continua. Per verificare se gli esiti variavano in relazione alla LVEF, ciascun *endpoint* è stato inoltre valutato sulla base della funzione ventricolare sinistra.

Lo studio ha valutato 150 pazienti (età media: 57 ± 13 anni, maschi: 61%, peso medio all'arruolamento: 87 ± 23 kg, LVEF medio: $37 \pm 15\%$, LVEF conservata: 28%). Le dosi media iniziale e massima di furosemide erano $5,1 \pm 1,1$ mg/h e $6,2 \pm 2,2$ mg/h, rispettivamente. La durata media della terapia era di $51,4 \pm 67,5$ ore (mediana: 30 ore). L'infusione continua di furosemide è stata associata con un aumento significativo della diuresi rispetto al basale (150 ± 77 mL/h vs 116 ± 69 mL/h, $p < 0,001$). Il 19% dei pazienti ha sviluppato danno renale acuto, il 70% dei quali si è manifestato entro le 48 ore successive al trattamento. La creatinina sierica media (basale $1,55 \pm 1,50$ mg/dL vs alla dimissione: $1,64 \pm 1,61$ mg/dL, $p = 0,20$) e la velocità di filtrazione glomerulare stimata (basale: 67 ± 39 mL/min vs alla dimissione: 67 ± 43 mL/min, $p = 0,89$) non variavano nel corso del ricovero. Lo sviluppo di danno renale acuto è risultato significativamente correlato con gli esiti peggiori, la dose di furosemide più alta e la maggiore durata della terapia. La risposta diuretica e la sicurezza e non differivano nei pazienti con LVEF conservata rispetto a quelli con LVEF ridotta.

In pazienti con insufficienza cardiaca acuta, furosemide somministrata a dosi ridotte per infusione endovenosa continua è efficace nello stimolare la diuresi e non è stata associata con effetti rilevabili sulla funzione renale. Questo approccio sembra essere parimenti efficace e sicuro in pazienti con frazione ventricolare sinistra di eiezione conservata. Basse dosi di furosemide somministrata in infusione continua potrebbe quindi rappresentare una scelta razionale per iniziare una terapia diuretica in molti pazienti con insufficienza cardiaca acuta.

La metodologia dello studio presenta tre limitazioni principali. La prima è ascrivibile alla sua natura osservazionale, che implica prima di tutto una gestione della dose e della durata della terapia che sono a discrezione del clinico. Pertanto non sappiamo se i risultati siano influenzati ad esempio dalla cura con la quale il trattamento viene monitorato a seconda del team medico

che gestisce il caso. Inoltre la mancanza di randomizzazione con strategie parallele preclude la possibilità di affermare definitivamente che l'infusione continua di furosemide ha un beneficio superiore rispetto alla somministrazione di boli intermittenti. In ogni caso, i risultati ottenuti sono in linea con quelli ottenuti in studi prospettici simili. La seconda limitazione riguarda l'impiego di un unico diuretico dell'ansa: i risultati ottenuti con furosemide non possono essere estesi ad altri farmaci della stessa classe, caratterizzati da una potenza superiore, quali torasemide e bumetanide*. Rimane da stabilire se un diuretico dell'ansa più potente di furosemide debba essere utilizzato nel trattamento di prima linea. La terza limitazione riguarda l'esclusione di pazienti in terapia renale sostitutiva, circostanza che potrebbe aver determinato una sottostima del rischio reale di danno renale acuto. E tuttavia questi pazienti dovevano essere esclusi perché avrebbero generato un fattore di confondimento per la gran parte degli altri end points basati su analisi di laboratorio.

Parole chiave: furosemide, insufficienza cardiaca acuta, studio osservazionale retrospettivo

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Ng TM et al., Clinical experience with low dose continuous infusion of furosemide in acute heart failure: assessment of efficacy and safety. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2012 [epub ahead of print].

Note

* farmaco non in commercio in Italia.

L'uso prolungato di farmaci antiaggreganti piastrinici in pazienti con ictus: uno studio di follow-up basato sui registri di prescrizione

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Il trattamento con farmaci antiaggreganti piastrinici è un elemento chiave della prevenzione secondaria dell'ictus. La maggior parte degli studi in questo ambito ha monitorato i pazienti solamente per 1-2 anni dopo il ricovero. Inoltre, in alcuni studi l'informazione sull'uso degli antiaggreganti piastrinici si è basata su report auto compilati dai pazienti, un metodo potenzialmente soggetto a errori.

In questo studio è stato analizzato l'utilizzo a lungo termine degli antiaggreganti piastrinici, utilizzando i dati dei registri di prescrizione dei pazienti colpiti da ictus seguiti per un periodo fino a 9 anni dopo la loro dimissione.

Tutti i pazienti con sospetto di ictus ricoverati al Dipartimento di Neurologia dell'ospedale universitario di Odense (Danimarca), dall'1 Agosto 1999 al 31 Gennaio 2001, sono stati registrati prospetticamente ed invitati a partecipare allo studio che comprendeva un'intervista strutturata e l'esame fisico condotto da un infermiere professionale o da un neurologo, il più presto possibile dopo il ricovero. L'ictus è stato definito sulla base dei criteri dell'OMS e la gravità del deficit neurologico al momento del ricovero è stato valutato secondo il *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)**. Dalla coorte iniziale che comprendeva 1.029 pazienti sono stati inclusi un totale di 724 soggetti con ictus ischemico. I dati di questa coorte sono stati collegati a tre registri: il registro di prescrizione (*Odense University Pharmacoepidemiological Register, OPED*), il registro di diagnosi e il sistema nazionale danese di registrazione civile, attraverso un codice identificatore univoco assegnato a tutti i residenti in Danimarca. Tutte le prescrizioni per l'acido acetilsalicilico (ASA) (≤ 150 mg), il dipiridamolo, ASA in combinazione con dipiridamolo e clopidogrel sono state classificate come prescrizioni per antiaggreganti piastrinici. Un soggetto è stato considerato un consumatore se, dal giorno della prescrizione, il farmaco antiaggregante è stato dispensato entro il numero di giorni della durata della prescrizione. La durata è stata calcolata come la somma delle DDD erogate ed un *grace period* di 180 giorni. Il *grace period* è stato introdotto per permettere un certo grado di *non-compliance* e per eventuali ritardi nella dispensazione, dovuti a problemi di stoccaggio. È stata

definita come non-persistenza il primo episodio nel corso dello studio nel quale il paziente non ha presentato la prescrizione successiva all'interno della finestra di tempo definita dalla durata della prescrizione precedente. La maggior parte delle confezioni di farmaci antiaggreganti piastrinici corrispondono a 30 - 100 giorni di trattamento. Soggetti in terapia a giorni alterni sono stati classificati come utilizzatori persistenti se non hanno mai superato il *grace period* di 180 giorni. E' stata anche calcolata l'aderenza alla terapia nel corso del periodo di persistenza calcolando il rapporto di possesso del farmaco (*Medication Possession Ratio, MPR*), definito come il numero di DDD erogate durante il follow-up diviso per il numero di giorni di *follow-up*. È stata adottata la regressione di Cox per identificare il rischio dei fattori di non-persistenza.

Su un totale di 724 pazienti identificati nella coorte iniziale sono stati inclusi 503 soggetti, seguiti per un periodo mediano di 2,8 anni (differenza di interquartile: IQR 0,8-7,8 anni). Tra gli antiaggreganti, l'ASA è stato quello più frequentemente usato, seguito da dipiridamolo, clopidogrel e dalla combinazione di ASA e dipiridamolo. La maggioranza dei soggetti aveva utilizzato un regime di ASA e dipiridamolo assunti in compresse separate. Complessivamente, 322 soggetti (64%) sono stati classificati come utilizzatori persistenti durante il *follow-up*. Tra i soggetti a cui era stata prescritta una terapia di ASA e dipiridamolo (compresse separate), 110 sono stati classificati come non-persistenti; di questi 64 hanno smesso di assumere ASA, ma hanno continuato ad assumere dipiridamolo in monoterapia.

Nell'analisi univariata la non-persistenza è stata associata al sesso maschile e all'età più giovane ($p=0,005$), alla minore gravità dell'ictus ($p < 0,001$), allo stato corrente di fumatore, all'alto indice di massa corporea, all'elevato livello di istruzione e alla mancanza di storia di infarto del miocardio ($p=0,03$). Nell'analisi multivariata, tuttavia, solo la gravità dell'ictus è stata associata in modo negativo e statisticamente significativo all'*hazard ratio* di non-persistenza [NIHSS al ricovero 4-6: HR 0,87, IC 95% 0,61-1,25; >7: HR 0,47, 0,29-0,74; riferimento: NIHSS 0-3, HR 1].

L'intensità del consumo dei farmaci entro il periodo di persistenza era più bassa tra gli utilizzatori non-persistenti [MPR: 0,6 mediana, IQR 0,4-0,8; MPR80 (MPR pari a 0,8) 22,8%] rispetto a quelli persistenti (MPR: media di 1,0, IQR 0,9-1,0; MPR80 87,9%; $p<0,001$ per entrambe le misure).

In un'analisi separata di sensibilità è emerso che la lunghezza del periodo di "grace" è stata legata al tempo di non-persistenza dell'uso dei farmaci antiplastrinici. Per i periodi di "grace" di 30, 60, 120 e 180 giorni, la percentuale di utilizzatori classificati come non persistenti era 88,9, 75,7, 47,5 e 36,0%, rispettivamente.

Lo studio ha rilevato che il 36% dei pazienti della coorte con ictus ha cessato l'uso dei farmaci antiaggreganti piastrinici dopo la dimissione. La non persistenza era inversamente correlata alla gravità dell'ictus al momento del ricovero. I soggetti con regime terapeutico più comune (duplice terapia con ASA e dipiridamolo), quando erano non-persistenti, hanno spesso smesso di utilizzare ASA, ma hanno continuato ad utilizzare dipiridamolo, un farmaco che non ha alcun effetto documentato nella prevenzione dell'ictus in monoterapia.

I dati dello studio non contenevano alcuna informazione sul motivo della non persistenza nell'uso degli antiaggreganti.

La non persistenza a lungo termine con un trattamento antiaggregante è alta e più pronunciata nei pazienti con ictus meno grave. I risultati sull'uso di ASA e dipiridamolo indicano che la non persistenza può essere in parte affrontata con semplici misure d'intervento.

Gli autori sottolineano che i pazienti con ictus meno grave avevano una maggiore probabilità di essere non persistenti nella terapia con antiaggreganti. La persistenza maggiore nei soggetti gravi può, almeno in parte, essere dovuta al fatto che questi pazienti hanno maggiori probabilità di vivere in circostanze in cui i farmaci sono erogati da altri soggetti, come il personale infermieristico.

Parole chiave: Ictus, antiaggreganti piastrinici, persistenza

Riferimento bibliografico

Ostergaard K. et al Long-term use of antiplatelet drugs by stroke patients: a follow-up study based on prescription register data. Eur J Clin Pharmacol. 2012 May 11. [Epub ahead of print]

Note:

* **La National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)** è uno strumento sistematico di valutazione che fornisce una misurazione quantitativa del deficit neurologico provocato dall'ictus.

La NIHSS è una scala dell'ictus, un esame neurologico composto da 15 item usato per misurare l'effetto di un infarto cerebrale nella fase acuta a livello di coscienza, linguaggio, neglect, perdita di campo visivo, movimento extraoculare, forza, atassia, disartria e perdita sensoriale. Viene valutata la capacità del paziente di rispondere a domande e di eseguire attività. Ciascun item può avere da 3 a 5 gradi di valutazione, nei quali 0 è considerato come normale; vengono, inoltre, presi in considerazione anche item non valutabili.

Il sistema renina-angiotensina nel disordine da stress post traumatico: gli ACE inibitori ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina sono associati a minori sintomi da stress traumatico

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

Il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) è una malattia debilitante legata allo stress associato all'esposizione ad un trauma. I meccanismi periferici e centrali di mediazione della risposta allo stress nel PTSD non sono completamente chiari. Dati recenti suggeriscono che il sistema renina-angiotensina, essenziale per la regolazione cardiovascolare, sia anche coinvolto nella mediazione dello stress e dell'ansia. Infatti uno degli effetti avversi comuni del PTSD è la comparsa di ipertensione arteriosa e, d'altra parte, esistono numerose osservazioni su di un ruolo protettivo e terapeutico degli antiipertensivi contro i sintomi del PTSD. Manca, tuttavia, uno studio clinico che sia direttamente focalizzato sul possibile utilizzo dei farmaci antiipertensivi come terapia psichiatrica per questo disturbo. In particolare gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB), che hanno come target il sistema renina-angiotensina, sembrano essere buoni candidati per questo tipo di trattamento, alla luce dei numerosi dati preclinici e delle osservazioni cliniche che ne evidenziano la funzione neuroprotettiva e di riduzione dei sintomi legati ad ansia e depressione.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di esaminare la relazione esistente tra il trattamento con farmaci antipertensivi, in particolare con ACE inibitori e/o ARB, e il miglioramento dei sintomi associati a PTSD in una popolazione fortemente traumatizzata.

Si tratta di uno studio osservazionale trasversale, i cui dati sono stati ottenuti a partire da uno studio più ampio, che prendeva in considerazione una popolazione ambulatoriale di pazienti reclutati al Grady Memorial Hospital (Atlanta, Georgia, USA) dal 2006 al novembre 2010 ed analizzava i fattori genetici ed ambientali che potevano contribuire alle manifestazioni cliniche di PTSD. Questo ospedale è uno dei maggiori ospedali pubblici negli Stati Uniti e accoglie principalmente pazienti Afro-Americani e con un elevato livello di eventi traumatici ed un basso tenore di vita. Coloro che hanno accettato di partecipare allo studio hanno completato un questionario di valutazione generale. Dei 4803 soggetti che hanno completato l'intervista, 663 hanno accettato di continuare lo studio, che comprendeva una valutazione medica ed il completamento di scale di valutazione specifiche per PTSD (vedi sotto). Criteri di inclusione fondamentali l'uso di farmaci per il controllo della pressione arteriosa e l'aver subito almeno un evento traumatico. I criteri di esclusione erano l'assenza di eventi traumatici, l'assenza di informazioni sull'utilizzo di antiipertensivi e l'assenza di informazioni sui sintomi da PTSD. L'outcome primario era la severità dei sintomi da PTSD, misurata usando la scala PSS* e la Clinician Administered PTSD Scale (CAPS)**. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando modelli di regressione lineare multivariabili idonei a valutare l'associazione indipendente fra la prescrizione di un ACE inibitore o ARB ed i sintomi di PTSD.

Dei 505 soggetti esposti ad almeno un evento traumatico, 180 hanno soddisfatto i criteri di inclusione basati sul punteggio PSS. Di questi, 98 pazienti stavano assumendo ACE inibitori o ARB, 63 pazienti beta-bloccanti, 53 pazienti bloccanti dei canali del calcio (CCB), 109 pazienti stavano assumendo diuretici e 12 pazienti altri farmaci antiipertensivi. Una significativa associazione è stata riscontrata tra l'assunzione di ACE inibitori/ARB e una diminuzione dei

sintomi da PTSD (punteggio medio PSS 11,4 per gli individui che assumevano ACE inibitori/ARB vs 14,9 per gli individui che non assumevano questi farmaci [$p = 0,014$]). Anche dopo aggiustamento per le covariate, il trattamento con questi farmaci è rimasto significativamente associato con una diminuzione dei sintomi da PTSD ($p = 0,044$). In particolare, altri farmaci antiipertensivi, tra cui beta-bloccanti, CCB e diuretici, non sono risultati significativamente associati con una riduzione dei sintomi da PTSD.

I risultati di questo studio suggeriscono che gli ACE inibitori e gli ARB siano protettivi nei confronti dei sintomi da PTSD in una popolazione di soggetti esposti ad un trauma. Anche dopo l'aggiustamento, l'effetto di questi farmaci sulla riduzione dei sintomi rimane statisticamente significativo, utilizzando sia la scala PSS ($p = 0,028$) che la scala CAPS ($p = 0,010$), ad oggi considerato il sistema di misurazione più attendibile per i sintomi da PTSD. Più nel dettaglio, i risultati ottenuti suggeriscono che ACE inibitori ed ARB siano efficaci in particolare contro i sintomi da aumentato arousal (ipervigilanza) e contro i sintomi intrusivi. Altri farmaci che sono risultati in grado di diminuire l'entità di questi sintomi sono stati il propranololo, la prazosina, la clonidina e la guanfacina, tutti farmaci diretti contro il sistema noradrenergico, funzionalmente correlato al sistema renina angiotensina; infatti l'angiotensina II induce nel cervello un aumento della trascrizione di tirosina idrossilasi, l'enzima limitante nella sintesi delle catecolamine. Tuttavia la significatività statistica dell'effetto di questi ultimi farmaci non è stata mantenuta dopo aggiustamento per le covariate.

Questi dati forniscono la prima evidenza clinica a sostegno di un ruolo del sistema renina-angiotensina nella regolazione della risposta allo stress in pazienti con diagnosi di PTSD. Ulteriori studi saranno necessari per valutare se l'utilizzo di ACE inibitori ed ARB, farmaci sicuri e già ampiamente usati per la terapia dell'ipertensione, possa essere esteso al trattamento dei sintomi da disturbo post traumatico da stress.

Ulteriori studi saranno necessari per stabilire definitivamente se ACE inibitori ed ARB siano utilizzabili nella prevenzione o nel trattamento del PTSD, come ad esempio studi di coorte longitudinali o randomizzati e controllati che siano focalizzati su di una popolazione a rischio o nella quale sia già stato diagnosticato un PTSD e che ricevano già una terapia specifica.

I limiti di questo studio, dichiarati dagli stessi autori, risiedono principalmente nel non aver analizzato gli effetti di ACE inibitori ed ARB separatamente, decisione presa a causa del numero molto limitato di pazienti che assumono ARB; questa analisi complessiva potrebbe tuttavia mascherare delle sottili differenze esistenti fra un farmaco e l'altro. Inoltre non sono state prese in considerazione alcune importanti variabili come il BMI e l'assunzione di psicofarmaci. Infine, il metodo di valutazione utilizzato non permette di stimare accuratamente l'aderenza alla terapia.

Conflitto di interesse: Diversi autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da Aziende farmaceutiche.

Parole chiave: disturbo post traumatico da stress, sistema renina angiotensina, farmaci antiipertensivi.

Riferimento bibliografico:

Khoury NM et al. The renin-angiotensin pathway in posttraumatic stress disorder: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are associated with fewer traumatic stress symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2012.

Note:

***PSS, Scala dello Stress Percepito (Sheldon Cohen):** la scala di stress percepito (PSS) è lo strumento più utilizzato per la misurazione psicologica della percezione dello stress. Il questionario prevede 17 items che valutano la gravità dello stress nelle due settimane precedenti la valutazione. La frequenza della comparsa dei sintomi viene valutata con un punteggio che va da 0 (mai) a 3 (5 o più volte la settimana). Una sottoscala sintomo-specifica del PSS viene anche utilizzata per valutare nel dettaglio i sintomi del PTSD quali l'iperarousal e di sintomi intrusivi.

**** CAPS (Clinician Administered PTSD Scale):** la CAPS è il gold standard nella valutazione del PTSD. Le CAPS è intervista che si basa su di 30 item strutturata per rispondere ai criteri di valutazione del PTSD secondo il DSM-IV. Oltre a valutare i 17 sintomi di PTSD, le domande analizzano l'impatto dei sintomi sul rendimento sociale e professionale, il miglioramento dei sintomi da, la validità di risposta complessiva, la gravità complessiva PTSD, e la frequenza e l'intensità dei cinque sintomi associati (senso

di colpa per gli atti, colpa del sopravvissuto, lacune nella coscienza, depersonalizzazione e derealizzazione). La CAPS è stato progettato per essere gestito da medici, ricercatori clinici o paramedici che abbiano una conoscenza del PTSD.

Variabilità internazionale nell'uso di anticoagulanti orali in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente e colpisce 2,3 milioni di Americani e 4,5 milioni di Europei. L'incidenza nei pazienti con scompenso cardiaco è fra il 2% e il 5% l'anno, con una prevalenza del 50% nei pazienti in classe NYHA IV. Questi pazienti hanno un aumentato rischio di ictus cerebri, che porta ad un incremento di morbidità, mortalità e costi sanitari. Le linee guida della *European Society of Cardiology* raccomandano che tutti i pazienti con scompenso cardiaco, storia di FA parossistica o persistente e punteggio CHADS₂* ≥ 2 siano in terapia anticoagulante con un antagonista della vitamina K (VKA). Nonostante queste indicazioni, negli Stati Uniti solo due terzi dei pazienti con FA vengono dimessi in terapia con anticoagulanti orali (TAO) dopo un ricovero per scompenso cardiaco e paradossalmente la prescrizione è inversamente correlata al punteggio CHADS₂. In Europa un terzo di questi pazienti non è in terapia nonostante l'assenza di controindicazioni. L'utilizzo di TAO è stato ben caratterizzato negli Stati Uniti e in Europa ma sono necessari approfondimenti per le altre aree del mondo.

L'obiettivo dello studio è quello di determinare le caratteristiche cliniche e le variazioni regionali nell'uso di antagonisti della vitamina K in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale nei paesi Asiatico-Pacifici e Latino-Americani.

Si tratta di uno studio retrospettivo, in cui sono stati analizzati i dati di 9706 ricoveri per scompenso cardiaco acuto tra Dicembre 2005 e Gennaio 2009, raccolti nel registro internazionale ADHERE** che riguarda circa 70 ospedali delle regioni Asiatico-Pacifiche e Latino-Americane (Australia, Hong Kong, Indonesia, Malesia, Filippine, Singapore, Taiwan, Thailandia, Brasile, Messico), con una media di 812 posti letto. Sono state caratterizzate le differenze cliniche e regionali dell'uso di anticoagulanti orali in pazienti con FA.

I criteri di inclusione erano: età ≥18 anni; ricovero con diagnosi primaria di scompenso cardiaco; storia di FA o FA di nuova insorgenza, documentata all'ECG. Sono stati esclusi i pazienti dimessi verso un *hospice*, che hanno lasciato l'ospedale contro il parere medico, trasferiti o deceduti. L'*outcome* primario era l'utilizzo di VKA alla dimissione, nei pazienti che non avevano controindicazioni o intolleranze documentate.

Tra i 9706 ricoveri con diagnosi primaria di scompenso cardiaco, 2358 (24,3%) aveva una storia precedente di FA, 674 (6,9%) una FA di recente insorgenza e 6674 (68,8%) non avevano l'aritmia. L'età mediana dei pazienti era rispettivamente 71 anni (25[^]-75[^] percentile 59-79 anni), 69 anni (57-80) e 66 anni (55-75) (p<0,0001). I pazienti con storia di FA avevano maggiore prevalenza di ictus/TIA (17,4% vs 10,5% vs 11,01%; p<0,0001), di vasculopatia periferica (7,5% vs 2,8% vs 5,7%; p<0,0001) e insufficienza renale cronica con creatininemia >2,0 mg/dl (24,2% vs 14,1% vs 22,7%; p<0,0001). I pazienti con recente insorgenza di FA avevano frequenza cardiaca più elevata di quelli con storia di FA o senza FA (97 bpm [80-120] vs 89 bpm [74-109] vs 90 bpm [77-103]; p<0,0001) e soffrivano meno frequentemente di cardiopatia ischemica (32,6% vs 44,4% vs 52,5%; p<0,0001) o pneumopatia (10,7% vs 15,8% vs 12,0%; p<0,0001). Inoltre avevano minor prevalenza di disfunzione ventricolare sinistra, definita dalla frazione di eiezione <40% (37,7% vs 39,0% vs 51,4%).

Fra i 2750 pazienti con FA, le percentuali complessive d'uso di VKA era 39,5%; 282 pazienti sono stati esclusi dall'analisi per mancanza di dati o per i motivi elencati in precedenza nei criteri d'esclusione. L'uso mediano di VKA alla dimissione nei vari ospedali era 37,8% (20,0%-55,2%), simile nelle regioni Asiatico-Pacifiche (39,7%) e Latino Americane (37,2%). Dall'analisi univariata è risultato che i pazienti dimessi senza TAO erano più anziani di quelli dimessi in terapia (età mediana 73 anni [61-81] vs 66 [56-76], p<0,0001) e avevano avuto

più frequentemente storia di anemia (49,6% vs 45,0%; $p=0,0153$), diabete mellito (35,7% vs 29,2%; $p=0,0004$), ipertensione (62,8% vs 54,9%; $p<0,0001$), cardiopatia ischemica (44,5% vs 38,0%; $p=0,0007$). Il modello di regressione logistica multivariata ha identificato i fattori indipendentemente associati con un rischio aumentato di essere dimessi in terapia con warfarina: ictus precedente (*Odd Ratio*, OR: 1,41; IC 95%: 1,13-1,75 $p=0,0025$), defibrillatore cardiaco impiantabile (1,64; 1,07-2,53, $p=0,0237$), pacemaker (1,47; 1,12-1,93, $p=0,0053$). E' stato osservato un minor uso nei pazienti più anziani (0,78; 0,71-0,86, $p<0,0001$), con una storia di cardiopatia ischemica (0,81; 0,68-0,97; $p=0,0212$) e peggioramento della funzione renale durante il ricovero (0,98; 0,97-1,00, $p=0,0083$).

In seguito all'aggiustamento per le caratteristiche dei pazienti, l'Australia è risultato il Paese con il maggiore utilizzo di VKA (65,2%), mentre quello con il minore utilizzo era Taiwan (25,1% aggiustato per il rischio). Un uso maggiore di TAO è risultato nei pazienti a basso rischio di ictus ($CHADS_2=1$) rispetto a quelli a rischio intermedio-alto ($CHADS_2\geq 2$, $p<0,0001$) in tutti i paesi tranne l'Indonesia. Dei pazienti che avevano solo lo scompenso cardiaco come fattore di rischio, 50,6% sono stati dimessi in TAO vs 38,5% di quelli con $CHADS_2>6$. La più bassa percentuale d'uso si aveva nei pazienti con $CHADS_2=4$ (30,5%). L'uso di aspirina era significativamente maggiore nei pazienti ad alto rischio (42,2%) rispetto a quelli a basso rischio (29,8%). Le percentuali di anticoagulazione erano 36,4% in pazienti con storia di ipertensione, 28,1% nei >75 anni, 34,8% con diabete mellito, 44,4% con storia di ictus/TIA.

Questo è il più grande studio ad aver analizzato l'uso di TAO al di fuori degli Stati Uniti e dell'Europa. Sono stati evidenziati 4 punti fondamentali: 1) la profilassi dell'ictus con TAO nei pazienti con scompenso cardiaco e FA è significativamente sottoutilizzata. Nonostante le raccomandazioni delle Società di Cardiologia, l'utilizzo di warfarin aggiustato per il rischio era compreso fra 25,1% e 65,5% e comunque inferiore al 50% nella maggior parte dei Paesi; 2) c'è una discrepanza fra il rischio valutato con il punteggio $CHADS_2$ e il trattamento, in quanto è meno probabile che pazienti con rischio più elevato ricevano TAO, forse a causa della preoccupazione per le emorragie, soprattutto negli anziani; un'ulteriore complicazione è la difficoltà di mantenere un INR terapeutico con VKA; 3) ci sono grandi differenze fra i 10 Paesi considerati, che probabilmente riflettono le disparità nelle risorse o nell'accesso all'assistenza sanitaria fra queste regioni; 4) sono stati identificati numerosi fattori associati al sottoutilizzo fra cui l'età avanzata, una storia di coronaropatia e il peggioramento della funzionalità renale.

Sono state osservate differenze significative nell'uso di TAO nei diversi Paesi coinvolti nello studio. In particolare, nonostante le indicazioni delle linee guida, l'applicazione della TAO non è ottimale; inoltre si osserva una discrepanza fra il trattamento e il rischio di ictus valutato con il punteggio $CHADS_2$.

L'incremento di utilizzo di TAO profilattica in pazienti con scompenso cardiaco e FA è essenziale per ridurre l'incidenza di ictus, la cui prevalenza è del 6-9% nei pazienti Latino-Americani >65 anni. Uno studio del 2001 ha evidenziato come molti clinici sovrastimino il rischio di sanguinamento della TAO e i benefici dell'aspirina, sottostimando quelli del warfarin nella prevenzione dell'ictus. Nel presente studio è stato osservato un utilizzo maggiore di aspirina nei pazienti con $CHADS_2 \geq 2$ rispetto a quelli con $CHADS_2 \leq 1$, nonostante gli effetti modesti sulla prevenzione dell'ictus.

I nuovi agenti anticoagulanti orali come dabigatran, apixaban e rivaroxaban hanno il vantaggio di non richiedere stretto monitoraggio, avere un migliore profilo di sicurezza ed effetti più prevedibili, il che secondo gli autori potrà rivoluzionare l'approccio ai pazienti con FA.

Fra i limiti dello studio vengono evidenziati dagli autori il fatto di aver considerato insieme i pazienti con FA di insorgenza recente e con storia di FA, che in realtà hanno prognosi, caratteristiche, *outcome* e indicazioni alla TAO differenti; inoltre la mancanza di dati a riguardo non ha consentito di esplorare le conseguenze della mancata anticoagulazione nei pazienti esaminati.

Parole chiave: anticoagulanti orali; fibrillazione atriale; scompenso cardiaco.

Riferimento Bibliografico

Suarez J et al. International variation in use of oral coagulation among heart failure patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2012 May; 163 (5):804-11.

Note

* **CHADS₂** (*Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes Mellitus, Stroke/TIA*). Il punteggio CHADS₂ è un metodo semplice e validato per predire il rischio di ictus in pazienti con fibrillazione atriale non trattati con anticoagulanti. Viene assegnato 1 punto in caso di scompenso cardiaco, ipertensione, età ≥ 75aa, diabete mellito e 2 punti per ictus/TIA. Se la somma = 0 basso rischio, 1-2 rischio moderato, 3-6 alto rischio.

Il registro **ADHERE-International è stato sponsorizzato da Janssen-Cilag Asia Pacific.

Approvazione di nuovi farmaci – paragone fra tre Agenzie Regolatorie

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La PDUFA ("Prescription Drug User Fee Act" cioè la legge sulla tassa sulla prescrizione dei farmaci) è stata introdotta nel 1992 per aumentare le risorse della Food and Drug Administration (FDA) al fine di garantire una miglior valutazione di potenziali nuovi farmaci. In particolare, la FDA è autorizzata a imporre tasse per ciascuna nuova domanda di valutazione di potenziali nuovi farmaci, per supportare l'infrastruttura necessaria per la valutazione di queste molecole. Benchè la PDUFA abbia contribuito a una sostanziale riduzione nei tempi di valutazione negli ultimi 20 anni, questo accorciamento dei tempi è stato associato ad una frequenza più alta di ritiri di farmaci e di "blackbox warnings" (avvisi relativi ad effetti avversi gravi). La PDUFA deve essere ri-autorizzata ogni 5 anni e gli ultimi rinnovi sono stati preceduti dall'enfaticizzazione di alcune problematiche specifiche. Ad esempio, il rinnovo della PDUFA del 2007 è stato preceduto dall'enfasi sulla sicurezza dei farmaci e sulla farmacovigilanza. In preparazione della PDUFA del 2012, la FDA ha lavorato insieme all'industria per individuare i punti deboli dell'attività della FDA. Una delle conclusioni è che la FDA dovrebbe migliorare l'efficienza e l'efficacia del procedimento di valutazione delle nuove molecole.

Ovviamente, i nuovi farmaci sono al centro del dibattito sulla PDUFA, dal momento che queste molecole possono rappresentare avanzamenti nella cura. A questo proposito c'è da considerare che non tutti i nuovi farmaci sono uguali e si va da nuovi farmaci che rappresentano una prima scelta nel trattamento di una patologia, a farmaci cosiddetti "me too" (farmaci, cioè, che si aggiungono ad una lista di altri farmaci senza rappresentare sostanziali avanzamenti per il trattamento).

Obiettivo dello studio è stato quello di paragonare il lavoro di 3 Agenzie Regolatorie: la FDA, l'EMA (European Medicine Agency, l'Agenzia Regolatoria europea) e l'Agenzia Regolatoria canadese (Health Canada).

Lo studio ha raccolto le informazioni dai database delle rispettive Agenzie. In particolare, sono state considerate le domande relative a nuovi potenziali farmaci che hanno ricevuto l'approvazione tra il 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre 2010. Sono state escluse le domande relative alla riformulazione di farmaci già approvati, le nuove associazioni e agenti non terapeutici, come, ad esempio, i mezzi di contrasto.

È stato definito come tempo della prima valutazione, il tempo intercorso tra la domanda e il momento nel quale l'Agenzia ha comunicato l'esito della domanda. Nel caso dell'EMA è stato considerato il momento nel quale l'Agenzia ha emesso una "raccomandazione iniziale" e non il momento dell'autorizzazione alla commercializzazione, dal momento che quest'ultima è un atto amministrativo indipendente dall'Agenzia. Per i farmaci approvati da più di un'Agenzia, è stato anche valutato quale Agenzia ha approvato prima il farmaco. Per questo tipo di valutazione, sono stati considerati anche farmaci approvati prima del 2001.

Sono stati valutati anche altri parametri: l'anno di approvazione raggruppato sulla base delle PDUFA (PDUFA I-II -prima dell'ottobre 2002-, PDUFA III -ottobre 2002-settembre 2007- PDUFA IV -dopo settembre 2007); se il farmaco era orfano o no; se il farmaco era stato assegnato a valutazione prioritaria o standard (solo FDA e Canada); se il farmaco era considerato una "piccola molecola" o un farmaco biotecnologico; a quale classe terapeutica apparteneva il farmaco.

Nel periodo considerato, la FDA ha approvato 225 farmaci, l'EMA ha approvato 186 farmaci, la Health Canada ha approvato 99 farmaci. Di questi, solo circa il 20% erano farmaci biotecnologici (EMA 24%, FDA 16%). Per quanto riguarda le classi terapeutiche, il maggior numero di approvazioni si è registrata nella classe terapeutica "ematologici, oncologici e immunomodulanti". In questa classe l'EMA ha approvato 68 farmaci (37% del totale dei farmaci approvati), la FDA ha approvato 59 farmaci (26% del totale) e la Health Canada ha approvato 34 farmaci (34% del totale). Nella classe terapeutica "cardiovascolari, diabete e endocrino" l'EMA ha approvato 27 farmaci (15% del totale), la FDA 29 farmaci (13% del totale) e la Health Canada 13 farmaci (13% del totale). L'EMA ha approvato meno farmaci dell'FDA nelle altre categorie terapeutiche (antidolorifici e muscolo-scheletrici, psichiatrici e SNC, respiratorio e gastrointestinali, anti-infettivi) e meno farmaci non classificabili nelle suddette categorie: 24 farmaci EMA (13%), 44 farmaci FDA (20%). EMA ha approvato 52 farmaci orfani (28% del totale) e la FDA 38 (17% del totale) e questa è l'unica differenza risultata significativa ($p=0.007$), relativamente a questo gruppo di valutazioni. La quasi totalità dei farmaci (96%) è stata approvata dall'EMA dopo un solo ciclo di valutazioni, mentre il 38% dei farmaci è stato approvato dopo più di un ciclo di valutazione (differenza significativa, $p<0.001$). Durante la PDUFA III e IV il numero di farmaci approvato da EMA e FDA è stato simile mentre è stato sensibilmente minore durante la PDUFA I-II (46 vs. 76).

La mediana della lunghezza della prima valutazione è risultata di 303 giorni (range interquartile: 185-372) per la FDA, 366 giorni (range interquartile: 310-445) per l'EMA, 352 giorni (range interquartile: 255-420) per la Health Canada. Dunque la FDA è stata più veloce delle altre Agenzie ($p<0.001$). Considerando i 72 farmaci approvati da tutte e 3 le Agenzie, la lunghezza mediana per la prima valutazione è stata circa 100 giorni più corta all'FDA rispetto alle altre 2 Agenzie (254 giorni vs. 356 -EMA- e 346 -Health Canada).

Anche valutando il tempo necessario per terminare la valutazione, la FDA è stata la più veloce. Infatti, la mediana della lunghezza della valutazione è risultata di 322 giorni (range interquartile: 218-484) per la FDA, 366 giorni (range interquartile: 310-447) per l'EMA, 393 giorni (range interquartile: 310-603) per la Health Canada.

Dei 289 farmaci considerati, 190 sono stati approvati sia dalla FDA che dall'EMA (o da Paesi dell'Unione Europea), 154 sono stati approvati sia dalla FDA che dal Health Canada, 137 sono stati approvati sia dalla Health Canada che dall'EMA (o da Paesi dell'Unione Europea). Tra quelli comuni a FDA e EMA, il 64% è stato prima approvato dall'FDA e commercializzato 96 giorni prima negli Stati Uniti. Tra quelli comuni a FDA e Health Canada, l'86% è stato prima approvato dall'FDA e commercializzato 355 giorni prima negli Stati Uniti.

Sia il tempo richiesto per la prima valutazione sia quello per la valutazione totale è stato molto simile nelle PDUFA II e IV, rendendo discutibili sia le critiche relative all'allungamento dei tempi dell'FDA sia l'aver scelto tra i criteri guida della PDUFA V la rapidità dei tempi di approvazione da parte dell'FDA, che tra l'altro continua ad essere più veloce delle altre Agenzie.

Lo studio suggerisce che relativamente ai farmaci approvati dal 2001 al 2010, la FDA ne ha approvato l'uso più velocemente di quanto fatto da EMA e Health Canada. Una buona parte di questi farmaci è stata commercializzata prima negli Stati Uniti che negli altri Paesi.

Le Agenzie regolatorie hanno due tipi di responsabilità, talvolta contrapposte. Da un lato certi gruppi di pressione e le industrie considerano prioritaria la veloce approvazione di un farmaco, dall'altro le Agenzie devono garantire la sicurezza dei trattamenti. Anche se i tempi della FDA sono inferiori a quelli dell'EMA, è in teoria possibile fare ancora meglio senza diminuire la sicurezza dei pazienti. Comunque, lo studio non valuta la qualità dei farmaci approvati e prossimi studi lo dovranno fare prendendo in considerazione marker della sicurezza dei farmaci di nuova approvazione (ritiro del farmaco, cambio di indicazioni e così via).

Un altro limite dello studio è aver valutato solo i farmaci approvati. È, infatti, impossibile valutare i farmaci non approvati, dal momento che questi non sono presenti nei database. D'altra parte circa l'80% dei farmaci sottoposti a valutazione vengono approvati dalla FDA.

Parole chiave: Agenzie regolatorie, nuovi farmaci, tempi di approvazione

Riferimenti bibliografici

Downing et al. Regulatory Review of Novel Therapeutics — Comparison of Three Regulatory Agencies. *N Engl J Med* 2012;366:2284-93.

Clodronato orale per il trattamento adiuvante del tumore mammario operabile: studio multicentrico, randomizzato, placebo-controllato (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34: NSABP B34)

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il trattamento sistemico adiuvante per il tumore mammario operabile ha determinato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e globale. Il più frequente sito di ricomparsa di tumore mammario è l'osso. Gli agenti anti-osteoporotici, in particolare i bifosfonati, prevengono lo sviluppo di metastasi ossee negli animali, ma è difficile dimostrare se in questi modelli animali si possono avere effetti benefici anche in altri siti o se le dosi attualmente utilizzate negli studi clinici abbiano un effetto antitumorale. Il clodronato orale aumenta la densità minerale ossea in donne in pre e post-menopausa con tumore mammario precoce, riduce l'incidenza di metastasi ossee e incrementa la sopravvivenza in donne con tumore mammario operabile ma che presentano cellule maligne nel midollo osseo. Tuttavia, i risultati di studi su donne con tumore mammario primario sono stati contrastanti. Sulla base di queste osservazioni, il National Adjuvant Breast and Bone Project (NSABP) ha deciso che ulteriori studi clinici fossero necessari.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare se la somministrazione di clodronato orale può ridurre l'incidenza di metastasi e migliorare l'outcome in donne affette da tumore mammario primitivo operabile.

Il protocollo NSABP B34 è uno studio randomizzato, doppio cieco, placebo controllato, multicentrico, intrapreso in 162 centri in Nord America. Sono state arruolate donne con tumore mammario operabile, confermato istologicamente e senza evidenza di metastasi. È stato richiesto lo stato dei recettori ormonali delle pazienti (estrogeni [ER] e progesterone [PgR]). Prima della randomizzazione, per ogni paziente è stata raccolta un'anamnesi completa e sono stati effettuati l'esame fisico, l'esame del sangue, una valutazione delle funzioni epatica e renale e una scintigrafia ossea. Sono state escluse dallo studio le donne con patologie rilevanti renali, epatiche, o patologia ossea non maligna e che presentavano in anamnesi storia di precedenti patologie maligne o uso di bifosfonati. Dopo l'intervento chirurgico di rimozione del tumore, le pazienti sono state randomizzate 1:1 e hanno ricevuto un trattamento adiuvante con clodronato per os al dosaggio di 1600 mg/die per 3 anni o il placebo. Tutte le pazienti, i medici che avevano in trattamento le pazienti e i medici del protocollo sono stati mascherati per quanto riguardava l'assegnazione dei gruppi di trattamento. Le pazienti sono state stratificate per età (<50 e ≥50 anni), numero di linfonodi ascellari positivi (0, 1-3 e ≥4), e stato dei recettori ormonali (ER e PgR negativi, o uno o entrambi i recettori positivi). Il mascheramento dello studio è stato mantenuto se la paziente non ha presentato evidenze di metastasi ossee. I trattamenti locale e regionale hanno incluso mastectomia o tumorectomia più radioterapia. L'uso della chemioterapia è stato a discrezione degli investigatori; se somministrata, la chemioterapia è stata iniziata dopo la randomizzazione e in concomitanza con i farmaci in studio. La terapia endocrina è stata somministrata per 5 anni, con la scelta del trattamento a discrezione dell'investigatore. In caso di insorgenza di metastasi ossee, il farmaco in studio è stato interrotto. Le pazienti sono state valutate ogni 6 mesi, con la documentazione degli eventi avversi e gli esami di laboratorio. L'end-point primario è stato la sopravvivenza libera da malattia, definita come tempo dalla randomizzazione alla ricaduta del tumore mammario locale, regionale o a distanza, tumore mammario controlaterale, una seconda patologia maligna primaria (oltre che carcinoma della pelle squamo-cellulare o baso-cellulare, carcinoma in situ della cervice o carcinoma lobulare in situ della mammella), o morte per ogni causa prima della ricaduta del tumore mammario. Gli end-point secondari hanno incluso la sopravvivenza globale (definita come tempo dalla randomizzazione alla morte per ogni causa), l'intervallo libero da ricaduta (definito come tempo dalla randomizzazione alla ricaduta del tumore mammario locale, regionale o a distanza, non includendo il tumore mammario controlaterale), l'intervallo libero da metastasi ossee (definito come tempo dalla randomizzazione alla prima diagnosi di metastasi scheletriche), e l'intervallo libero da metastasi non ossee (definite come tempo dalla randomizzazione allo sviluppo di ogni

metastasi oltre che quelle scheletriche). Tra il 22 gennaio 2001 e il 31 marzo 2004, 3323 donne sono state arruolate nello studio e sono state randomizzate (1662 a clodronato e 1661 a placebo). Circa 2/3 delle donne in studio avevano un'età ≥ 50 anni e 3/4 avevano i noduli ascellari negativi e erano ER-positive. Sia la chemioterapia che il trattamento ormonale (per lo più tamoxifene) sono stati somministrati al 44% (728/1662) e al 43% (720/1661) delle pazienti che hanno ricevuto clodronato o placebo, rispettivamente. Alla data del 31 marzo 2011, la mediana del *follow-up* per la sopravvivenza delle pazienti in entrambi i gruppi è stata di 90,7 mesi (range 0, 1-120,5; intervallo interquartile, IQR 82,7-100). L'aderenza al trattamento non è stata ottima. Per quanto riguarda l'interruzione del trattamento, la maggiore differenza tra i gruppi clodronato e placebo nell'interruzione del protocollo di trattamento è stata notata nei primi 6 mesi, quando le pazienti hanno ricevuto la concomitante chemioterapia, probabilmente correlata ad un temporaneo incremento degli effetti collaterali gastrointestinali. Alla fine del terzo anno di trattamento, il 60% (992/1647) delle donne del gruppo placebo e il 56% (919/1640) di quelle del gruppo clodronato hanno continuato i farmaci in studio. Gli effetti collaterali riportati sono stati bassi in entrambi i bracci e sono stati simili per i 2 trattamenti. Si è verificato un solo possibile caso di osteonecrosi della mandibola in una donna trattata con clodronato. Dei 17 decessi, 5 sono avvenuti per cause sconosciute nel gruppo placebo e uno è stato registrato nel gruppo clodronato.

La sopravvivenza libera da malattia non è stata differente tra i 2 gruppi di trattamento e nessuna differenza tra i bracci è stata registrata per la sopravvivenza globale, per intervallo libero da ricadute, o intervallo libero da metastasi ossee. L'intervallo libero da metastasi non ossee è a favore del gruppo clodronato, ma tale valore è ai limiti della significatività. La frequenza di un secondo cancro primario è stata simile in ciascun gruppo di trattamento (114 eventi nel gruppo clodronato vs. 119 nel gruppo placebo; HR 0,96, 95% IC 0,74-1,24; $p = 0,75$). Inoltre, il tasso di ricaduta locale o regionale, la frequenza di tumore mammario controlaterale, o una seconda patologia primaria maligna non sono state differenti tra i 2 gruppi.

Quando i dati degli end-point sono stati stratificati per età, stato dei linfonodi ascellari e stato dei recettori ormonali, il gruppo con clodronato è stato favorito per tutti gli end-point, ad eccezione delle donne che presentavano i linfonodi ascellari negativi, ma in tutti i casi l'intervallo di confidenza era vicino ad 1. Per l'intervallo libero da malattia, tutte le variabili stratificate sono state favorevoli al clodronato. Pazienti del gruppo clodronato che al momento dell'arruolamento erano ≥ 50 anni hanno avuto un modesto miglioramento dell'intervallo libero da ricaduta ($p = 0,045$). Un miglioramento significativo con clodronato è stato osservato nell'intervallo libero da metastasi ossee ($p = 0,027$) e nell'intervallo libero da metastasi non ossee ($p = 0,014$) in donne di età ≥ 50 anni. In questo stesso gruppo di pazienti, il clodronato ha mostrato un miglioramento nella sopravvivenza globale ai limiti della significatività (101 decessi nel gruppo clodronato vs. 125 nel gruppo placebo; HR 0,80, 95% IC 0,61-1,04; $p = 0,094$). Dal paragone è risultato che è presente una piccola differenza non significativa nella mortalità globale per le pazienti di età < 50 anni (42 decessi nel gruppo placebo vs. 39 nel gruppo clodronato; HR 0,95, 95% IC 0,61-1,47; $p = 0,82$). Gli effetti del clodronato sono stati progressivamente maggiori nelle donne più anziane per quanto riguarda l'intervallo libero da metastasi ossee e da metastasi non ossee.

I risultati degli studi clinici, inclusi quelli presentati in questo protocollo, suggeriscono un beneficio dell'uso dei bifosfonati sull'incidenza di ricaduta in donne in postmenopausa con tumore mammario. Ulteriori studi sono tuttavia necessari prima di poter estendere questi risultati a tutte le donne con diagnosi di tumore mammario.

Questi risultati suggeriscono inoltre che sono giustificati gli studi clinici sull'utilizzo di bifosfonati o altri farmaci attivi sull'osso in donne in postmenopausa ad alto rischio di insorgenza di tumore mammario. Un limite di questo studio è stato il numero relativamente basso di eventi in una popolazione con linfonodi prevalentemente negativi. Inoltre un potenziale effetto di clodronato sulla sopravvivenza libera da malattia potrebbe essere stato mascherato dall'alto tasso di neoplasie secondarie registrate come evento primario. I risultati di studi su bifosfonati, incluso NSABP protocol-B34, suggeriscono un beneficio nel tasso di ricaduta in donne in post-menopausa con tumore mammario, ma ulteriori studi (incluse

metanalisi) sono necessari prima di una possibile applicazione su pazienti affette da tumore mammario.

Parole chiave: clodronato orale, tumore mammario, RCT

Conflitti di interesse: Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche. Lo studio è stato parzialmente finanziato da Bayer Oy.

Riferimenti bibliografici: Paterson AH, et Al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):734-42.

Ictus trombotico e infarto del miocardio con i contraccettivi ormonali

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Numerosi studi hanno valutato il rischio di tromboembolismo venoso associato all'uso dei più recenti contraccettivi ormonali, tuttavia i pochi studi che hanno preso in esame anche l'ictus trombotico e l'infarto del miocardio hanno fornito risultati contraddittori.

Lo studio ha esaminato l'entità del rischio di ictus trombotico ed infarto del miocardio associato all'uso di diversi tipi di contraccettivi ormonali, al variare della dose di estrogeno, del tipo di progestinico e della via di somministrazione.

In questo studio di coorte prospettico della durata di 15 anni, i ricercatori danesi hanno analizzati i dati di donne non gravide di età tra 15 e 49 anni a partire da Gennaio 1995 fino a Dicembre 2009. I dati sono stati ricavati da quattro registri nazionali. In particolare, i dati clinici sono stati estratti dal Registro Nazionale di Pazienti, in cui sono riportate le diagnosi di dimissioni di tutti gli ospedali danesi pubblici e privati, e dal Registro di mortalità. Tra i casi di ictus trombotico sono stati inclusi anche quelli codificati come infarto cerebrale e apoplezia. L'attacco ischemico cerebrale transitorio non è stato incluso nell'analisi.

I criteri di esclusione sono stati: storia di un evento trombotico venoso o arterioso, diagnosi di cancro ginecologico, addominale, alla mammella, al polmone o ematologico, interventi chirurgici di ooforectomia bilaterale, ooforectomie unilaterali, isterectomia o procedura di sterilizzazione.

Le donne in gravidanza sono state temporaneamente escluse dall'analisi dal momento del concepimento fino ai tre mesi successivi al parto (o 1 mese dopo l'aborto o dopo il termine della gravidanza extrauterina). Inoltre, sono state escluse le donne con difetti della coagulazione. Sono state anche raccolte informazioni sulle abitudini al fumo.

Attraverso un Registro Nazionale di Prescrizione, sono state, quindi, raccolte informazioni sull'utilizzo e sul tipo di contraccettivo orale, catalogato in base alla dose di estrogeno contenuta, al tipo di progestinico e alla via di somministrazione. Dal Registro di Prescrizione, inoltre, è stato possibile stabilire la durata dell'uso del contraccettivo, nonché il concomitante utilizzo di farmaci per il trattamento di altre patologie, quali diabete, aritmie cardiache, ipertensione e iperlipidemia.

Il rischio di eventi trombotici è stato calcolato attraverso il modello di regressione di Poisson e come gruppo di riferimento sono state considerate le donne "non utilizzatrici", ovvero che non avevano mai assunto un contraccettivo ormonale e le ex-utilizzatrici.

Sono state incluse nell'analisi un totale di 1.626.158 donne, pari a 14.251.063 anni/persona di osservazione, durante i quali 3.311 donne hanno manifestato ictus trombotico (166 casi [49,3%] definiti come infarto cerebrale e 1.678 casi [50,7%] come apoplezia) e 1.725 infarto del miocardio. Tra le utilizzatrici (4,0 milioni di anni/persona) 1.051 donne hanno manifestato ictus (21,4 per 100.000 anni/persona) e 497 infarto del miocardio (10,1 per 100.000 anni/persona). Tra le non utilizzatrici (9.336.662 anni/persona), invece, 2.260 donne hanno manifestato ictus trombotico e 1.228 infarto del miocardio, con un tasso di incidenza rispettivamente pari a 24,2 e 13,2 per 100.000 anni/persona.

L'incidenza di ictus trombotico e infarto miocardico, aggiustata per anno, livello di istruzione, presenza di patologie predisponenti e uso o meno di contraccettione ormonale, è aumentata di un fattore pari a 20 e a 100, rispettivamente nel gruppo di donne di età più avanzata (45-49 anni) e nel gruppo di donne di età più giovane (15-9 anni). Donne con il più alto livello di istruzione hanno manifestato circa la metà degli ictus trombotici e circa un terzo degli infarti del miocardio rispetto alle donne con il più basso livello di istruzione. Il rischio relativo di ictus trombotico e di infarto del miocardio tra le donne che hanno ricevuto prescrizioni relative a farmaci per il trattamento di patologie predisponenti, paragonate con donne che non le hanno avute è stato: per il diabete: 2,73 (IC95%: 2,32- 3,22) e 4,66 (IC95%, 3,88-5,61); per l'ipertensione: 2,32 (IC95%, 2,14-2,50) e 2,17 (IC95%, 1,95-2,42); per l'iperlipidemia: 2,11 (IC95%, 1,74-2,56) e 1,88 (IC95%, 1,46-2,41).

Il rischio è risultato simile tra le donne ex-utilizzatrici e quelle che non avevano mai utilizzato contraccettivi.

Relativamente alle donne utilizzatrici, i risultati dell'analisi stratificata per contenuto di estradiolo, hanno evidenziato che con i contraccettivi orali contenenti 30-40 µg di etinil estradiolo, il rischio variava da 1,40 a 2,20 per l'ictus e da 1,33 a 2,28 per l'infarto del miocardio, a seconda del tipo di progestinico associato. Sia per l'ictus che per l'infarto, il rischio relativo è risultato più basso per i contraccettivi contenenti come progestinico norgestimato o ciproterone acetato e più alto per quelli contenenti noretindrone o desogestrel.

Con etinilestradiolo alla dose di 20 µg associato a desogestrel, il rischio relativo è risultato di 1,53 (IC95%, 1,26-1,87) e 1,55 (IC95%, 1,13-2,13), rispettivamente per ictus trombotico e infarto del miocardio, mentre in associazione con drospirenone, il rischio relativo è risultato di 0,88 (IC95%, 0,22-3,53), con nessun caso di infarto del miocardio.

Nessun contraccettivo a base di solo progestinico, inclusi gli impianti sottocutanei e le spirali, ha aumentato significativamente il rischio di ictus trombotico o di infarto del miocardio; al contrario, l'utilizzo di cerotti contraccettivi e di anello vaginale sono stati rispettivamente associati ad un rischio di ictus trombotico di 3,15 (IC95%, 0,79-12,6) e di 2,49 (IC95%, 1,41-4,41) volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici.

Le donne fumatrici rispetto alle non fumatrici hanno manifestato un rischio relativo di ictus trombotico e di infarto del miocardio di 1,57 (IC95%, 1,31-1,87) e 3,62 (IC95%, 2,69-4,87), rispettivamente.

L'età e la durata del trattamento non sembrano incidere sul rischio relativo di ictus trombotico o di infarto del miocardio.

I risultati dell'analisi hanno dimostrato che i contraccettivi contenenti estrogeni e progestinici possono aumentare lievemente il rischio relativo di infarto miocardico e di ictus trombotico. L'aumento del rischio è apparso variare di un fattore compreso tra 0,9 e 1,7 nei contraccettivi con etinilestradiolo 20 µg e di un fattore compreso tra 1,3-2,3 in caso di etinil estradiolo 30-40 µg, con differenze relativamente piccole in base al tipo di progestinico impiegato.

Secondo gli autori, per ogni 10.000 donne che assumono una pillola di desogestrel e etinilestradiolo 20 µg per 1 anno, 2 potranno andare incontro a trombosi arteriose e 6,8 a una trombosi venosa. Sebbene nelle giovani donne la trombosi venosa sia da 3 a 4 volte più frequente rispetto alla trombosi arteriosa, quest'ultima è associata a un più alto tasso di mortalità e a sequele più gravi nelle donne che sopravvivono. Tutto ciò, come sottolineano gli autori, dovrebbe essere tenuto in considerazione quando si prescrive un contraccettivo ormonale. Inoltre, anche in questo studio, come già dimostrato in altri studi, il rischio di ictus trombotico e di infarto del miocardio aumenta significativamente con l'aumentare dell'età delle donne in trattamento con contraccettivi ormonali.

Nell'editoriale di accompagnamento, si evidenzia che nessuno dei contraccettivi ormonali esaminati è risultato associato a un aumento del rischio di ictus inaccettabile, considerando i benefici, contraccettivi e non. Inoltre, il rischio di eventi arteriosi potrebbe essere ridotto al minimo e forse addirittura eliminato evitando il fumo e tenendo sotto controllo la pressione arteriosa, eventualmente rinunciando ai contraccettivi ormonali se la pressione dovesse aumentare. Anche se i contraccettivi ormonali contenenti basse dosi di etinil estradiolo in associazione ad un progestinico non sono privi di rischi, il loro utilizzo può, quindi, essere considerato sufficientemente sicuro.

Parole Chiave: ictus trombotico, infarto del miocardio, contraccettivi ormonali.

Conflitto di interessi: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici:

Lidegaard, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257-2566.

Petitti DB. Hormonal contraceptives and arterial thrombosis--not risk-free but safe enough. *N Engl J Med*. 2012;366:2316-8.

L'associazione sumatriptan+naprossene sodico per l'emicrania negli adolescenti

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Negli adulti, l'associazione sumatriptan+naprossene sodico (suma/nap) quando confrontata rispetto ai singoli componenti, ha dimostrato di essere più efficace, ma simile in termini di tollerabilità, miglioramento della qualità della vita e soddisfazione. Benefici sono stati riportati sia quando l'associazione è stata scelta come trattamento iniziale sia quando è stata valutata in sottopopolazioni di pazienti.

Scopo dello studio, multicentrico (77 centri statunitensi di medicina di base, specialistici o di ricerca, tutti con esperienza in campo pediatrico), in doppio cieco, randomizzato contro placebo, è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di tre formulazioni di suma/nap come trattamento sintomatico dell'emicrania negli adolescenti.

I partecipanti sono stati arruolati tra il 1 dicembre 2008 e il 13 gennaio 2010. Criteri d'inclusione sono stati: età 12-17 anni; ≥ 6 mesi di storia di emicrania con o senza aura, con 2-8 attacchi al mese di durata ≥ 3 h, con dolore emicranico da moderato a severo; nessun precedente trattamento con triptani. Criteri d'esclusione sono stati: mal di testa per ≥ 15 giorni/mese; ipertensione non controllata; ≥ 3 fattori di rischio cardiovascolare di qualunque tipo; peso $< 33,3$ kg; storia di epilessia o lesioni strutturali del cervello; impiego di metisergide o di diidroergotamina entro 3 mesi; cambiamento del dosaggio delle terapie in atto entro 2 mesi; positività al test di gravidanza; positività al test di *screening* tossicologico, non giustificabile dai trattamenti in atto o dalla condizione medica. I pazienti sono stati sottoposti a ≤ 3 visite nel corso di un periodo di ~ 25 settimane, diviso in 2 fasi di 12 settimane. Nel corso della fase 1 (*run-in*) i pazienti hanno ricevuto, in singolo cieco, il placebo come trattamento sintomatico dell'attacco 1. Coloro che a 2 h dal trattamento hanno riferito di provare ancora dolore sono entrati nella fase 2 e sono stati randomizzati a ricevere, in doppio cieco, uno dei quattro trattamenti previsti: placebo (n=145), suma/nap 10/60 mg (n=96), 30/180 mg (n=97) o 85/500 mg (n=152). I trattamenti sono stati somministrati alla comparsa del dolore da severo a moderato. In caso di persistenza della sintomatologia a > 2 h dal trattamento è stato consentito il ricorso ai trattamenti di salvataggio: naprossene sodico *per os* (≤ 15 mg/kg nelle 24 h), analgesici OTC (fino alla massima dose giornaliera raccomandata), o un antiemetico. Ai partecipanti è stato chiesto di compilare un diario nel quale sono state riportate le caratteristiche dell'attacco e le modalità di trattamento. Le valutazioni relative agli attacchi 1 e 2 hanno riguardato: intensità del dolore e sintomi associati (nausea, vomito, fotofobia, fonofobia) a 0, 1, 2, 4 h e nel periodo 4-24 h post-dose; efficacia a 0, 1, 2 e 4 h. Solo le valutazioni dell'attacco 2 sono state esaminate. Utilizzando tre domande dal *Revised Patient Perception of Migraine Questionnaire*¹ è stata esaminata la soddisfazione del paziente; questa valutazione è stata eseguita alla visita di selezione, a 2 h e a 24 h dall'attacco 2.

L'endpoint primario di efficacia è stato la percentuale di pazienti senza dolore a 2 h dal trattamento dell'attacco 2, definito come la scomparsa del dolore da moderato a severo presente al basale, senza il ricorso ai trattamenti di salvataggio. Gli endpoint secondari di efficacia sono stati l'assenza sostenuta del dolore (o dei sintomi), definito come la libertà dal dolore mantenuta da 2 a 24 h dopo il trattamento dell'attacco 2, senza il ricorso ai trattamenti

di salvataggio. Gli *endpoint* relativi allo stato di salute sono stati la percentuale di pazienti soddisfatti a 2 h e 24 h dal trattamento dell'attacco 2 e la percentuale di quelli che sono tornati a un funzionamento normale a 1 h e 4 h. La sicurezza è stata valutata registrando gli effetti avversi.

In totale 865 pazienti (rispettivamente, 408 e 457 con età 12-14 anni e 15-17 anni) sono stati arruolati e 589 pazienti (268 e 321) sono stati randomizzati ai quattro trattamenti in studio. Le caratteristiche dei partecipanti sono state simili tra i gruppi: età media ~14,8 anni, maschi 40-60%, bianchi >75%, BMI medio 23-24 kg/m², diagnosi di cefalea senza aura 57-74%, con aura 20-28%, entrambi i tipi 7-15%, con ~4 attacchi al mese e con durata degli attacchi nella maggior parte dei casi tra 3 h e 24 h. Le caratteristiche dell'attacco 2 e le modalità di trattamento sono state simili tra i gruppi. Il dolore è stato severo nel 52% dei casi e moderato nel 48%. L'intervallo tra la comparsa del dolore e l'assunzione del trattamento assegnato è stato 2,25 h.

Rispetto al gruppo placebo (10%), le percentuali di pazienti senza dolore a 2 h dal trattamento sono state significativamente maggiori per i tre gruppi/dosaggi di suma/nap (29%, 27%, 24%, rispettivamente per suma/nap 10/60 mg, 30/180 mg, 85/500 mg; $p=0,003$, aggiustato per età e severità al basale del dolore). Non è emersa alcuna evidenza che il momento dell'assunzione del trattamento ($a \leq 30$ min o >30 min dalla comparsa del dolore) sia stato un predittore della risposta a 2 h. Le percentuali dei pazienti senza dolore nel periodo 2-24 h post-dose sono state 9% per il gruppo placebo e 23% per quello suma/nap 85/500 mg ($p=0,08$); quelle dei pazienti senza fotofobia a 2 h, rispettivamente, 41% e 59% ($p=0,08$); quelle dei pazienti senza fonofobia, 42% e 60% ($p=0,08$). Tra i pazienti con età 12-14 anni le percentuali di quelli senza nausea a 2 h dal trattamento sono state 84%, 83%, 72% e 77% rispettivamente per i gruppi suma/nap 10/60 mg, 30/180 mg, 85/500 e placebo; tra i pazienti con età 15-17 anni, rispettivamente 81%, 72%, 69% e 63%. A 24 h dal trattamento sono state determinate le seguenti curve dose-effetto relative al periodo 4-24 h: senza dolore 54%, 64%, 68% e 41%; senza fotofobia 68%, 72%, 78% e 55%; senza fonofobia 70%, 76%, 80% e 54%, ciascuna rispettivamente per i gruppi suma/nap 10/60 mg, 30/180 mg, 85/500 mg e placebo. Rispetto al gruppo placebo, percentuali maggiori di pazienti in quelli suma/nap hanno riportato di essere soddisfatti o molto soddisfatti per "l'entità dell'efficacia complessiva del farmaco" e "la soddisfazione complessiva in relazione al farmaco", per il periodo 2-24 h dopo il trattamento ($p \leq 0,014$). Un maggior numero di pazienti nei gruppi suma/nap 10/60 mg o 30/180 mg, rispetto a quello placebo, ha espresso soddisfazione o molta soddisfazione rispetto agli "effetti indesiderati del farmaco" per il periodo 2-24 h dopo il trattamento ($p \leq 0,05$). Al contrario, una soddisfazione relativa confrontabile rispetto agli effetti indesiderati è stata espressa dai pazienti nei gruppi placebo e suma/nap 85/500 mg. Rispetto al gruppo placebo, un maggior numero di pazienti degli altri gruppi ha riportato un ritorno alla normale attività sia a 2 h ($p \leq 0,038$) sia a 4 h dal trattamento ($p \leq 0,038$). L'incidenza degli effetti avversi è stata simile tra i gruppi (13%, 9%, 13% e 8%, rispettivamente per i gruppi suma/nap 10/60 mg, 30/180 mg, 85/500 mg e placebo). Gli effetti avversi più comuni (incidenza $\geq 2\%$) in ciascun gruppo si sono manifestati nelle ragazze e sono stati nasofaringiti, vampate di calore, e rigidità muscolare.

I risultati dimostrano che, rispetto al placebo, tutti i dosaggi dell'associazione fissa sumatriptan+naprossene sodico valutati in questo studio sono stati ben tollerati e hanno mostrato un'efficacia paragonabile nel trattamento del dolore e dei sintomi associati all'emicrania negli adolescenti.

Sebbene il sumatriptan 10 mg e il naprossene sodico 60 mg, singolarmente o in associazione, siano generalmente ritenuti farmacologicamente inefficaci, esistono evidenze che consentono di riconsiderare questa conclusione. In studi farmacocinetici relativi al sumatriptan è stato rilevato che, in confronto agli adulti, l'esposizione degli adolescenti che hanno assunto le associazioni suma/nap 10/60 mg, 30/180 mg e 85/500 mg è maggiore, in particolare per il dosaggio 10/60 mg (aree sotto la curva e C_{max} maggiori del 50-60%), così fornendo una plausibile spiegazione all'efficacia riportata in questo studio. Inoltre, è possibile che tutte le dosi dei trattamenti attivi si siano dimostrate efficaci grazie a uniche proprietà dell'associazione, forse capace di interferire in modo più efficiente con i meccanismi patofisiologici dell'emicrania. La percentuale di risposta al placebo (10% di pazienti senza

dolore a 2 h dal trattamento) è stata inferiore a quella riportata in studi precedenti (fino al 34%). Probabilmente questo è da attribuire alle strategie adottate per ridurre la risposta al placebo (ad es., il trattamento del dolore da moderato a severo invece che quello modesto e l'aver considerato una fase di *run-in*).

Parole chiave: sumatriptan, naprossene sodico, emicrania, adolescenza, RCT.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da Glaxo Smithkline. Gli autori dichiarano di essere consulenti e/o di aver ricevuto finanziamenti da diverse Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico: Derosier et al. Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. *Pediatrics* 2012; 129: e1411-20.

¹La Revised Patient Perception of Migraine Questionnaire è un questionario costituito da 32 items: 29 valutano la soddisfazione del paziente verso la terapia dell'emicrania in termini di sua efficacia (11), finzionalità (4), facilità d'impiego (2) e costo (2), ma anche il grado degli effetti avversi tollerati (10). Inoltre, sono inclusi 3 items globali che servono a misurare la soddisfazione soggettiva in termini di effectiveness, effetti avversi e soddisfazione complessiva. Gli items che servono a valutare la soddisfazione verso il trattamento sono graduati su una scala in 7 punti (da 1 = molto soddisfatto a 7 = molto insoddisfatto), mentre quelli che servono a valutare la tollerabilità degli effetti avversi sono graduati su una scala in 5 punti (da 1 = per nulla a 5 = estremamente).

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 di Brescia) Serena Bodei (Università Brescia) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università di Brescia) Dott.ssa Francesca Groppa (università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
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.