



Newsletter numero 137 del 15.01.2014

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

- Vareniclina, disassuefazione dal fumo ed eventi avversi neuropsichiatrici
- Il trattamento cronico con metformina è associato ad una riduzione delle dimensioni dell'infarto in pazienti diabetici con infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST
- Aderenza nel *refill*, reazioni avverse al farmaco auto-riferite e effetti sub-terapeutici: uno studio di popolazione
- L'anticorpo monoclonale anti-interleuchina 17A secukinumab nel trattamento della spondilite anchilosante: un RCT in doppio cieco
- Effetti della Talidomide sulla remissione clinica di morbo di Crohn refrattario alle terapie convenzionali in pediatria: un RCT
- Analisi di costo-efficacia dei trattamenti per la prevenzione di ictus da fibrillazione atriale: focus sui nuovi anticoagulanti orali
- Valutazione di efficacia e sicurezza della terapia intensiva con statine in pazienti anziani con patologia coronarica. Revisione sistematica e metanalisi.
- Uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in gravidanza e rischio di autismo
- La terapia sostitutiva con testosterone migliora i parametri metabolici in uomini ipogonadici con diabete di tipo 2 ma non in quelli affetti contemporaneamente da depressione: studio BLAST

Vareniclina, disassuefazione dal fumo ed eventi avversi neuropsichiatrici*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

La vareniclina, un agonista parziale del recettore nicotinic, è stata approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2006 ed è indicata per la disassuefazione dal fumo.* La sorveglianza *post-marketing* ha evidenziato che la vareniclina può essere associata ad un aumento del rischio di eventi neuropsichiatrici, come depressione e comportamenti suicidari o tentati suicidi, e ciò ha indotto la FDA nel 2009 ad emanare un comunicato di allerta. Ad oggi, è ancora fortemente dibattuta la sicurezza della vareniclina in riferimento agli eventi neuropsichiatrici e suicidari. Infatti, sebbene vi siano state frequenti segnalazioni spontanee di episodi depressivi e suicidari correlati alla vareniclina, studi clinici non hanno mostrato un aumento di tale rischio.

La FDA ha, pertanto, incaricato il *Department of Veterans Affairs* (VA) e il *Department of Defense* (DOD) di condurre uno studio osservazionale su larga scala al fine di confrontare il rischio di ospedalizzazione per cause psichiatriche tra i pazienti trattati con vareniclina rispetto a quelli trattati con terapia sostitutiva con nicotina. Sebbene da tali studi non siano state riscontrate differenze rilevanti, la FDA ha ritenuto che essi presentino alcune limitazioni importanti. Innanzitutto, si è tenuto conto dei soli eventi avversi neuropsichiatrici che hanno causato ospedalizzazione, escludendo, pertanto, gli eventi (es. tentato suicidio) che hanno richiesto l'accesso al Pronto Soccorso. Inoltre, la potenza dello studio era bassa, tale da non poter evidenziare la comparsa di eventi avversi rari.

Al fine di valutare il profilo di sicurezza (in particolare, la comparsa di eventi avversi neuropsichiatrici) della vareniclina per il trattamento della dipendenza da nicotina è stata condotta un'analisi dei dati di efficacia e sicurezza provenienti da 17 studi clinici randomizzati e controllati con placebo condotti da Pfizer e lo studio osservazionale del Dipartimento della Difesa negli USA (*Department of Defense, DOD*), commissionato dalla FDA.

Relativamente ai 17 studi clinici, sono stati raccolti i dati di efficacia e sicurezza (depressione, agitazione/aggressione, suicidi e nausea) per un totale di 4.823 pazienti trattati con vareniclina, 795 con bupropione e 3.204 con placebo. Nell'ambito di tali studi, ne sono stati inclusi due condotti esclusivamente su pazienti con una recente storia di depressione o schizofrenia, al fine di esaminare l'impatto del disturbo psichiatrico in atto o precedente sulla comparsa di eventi neuropsichiatrici correlati al trattamento. Nel complesso, la durata media del trattamento è stata di 11,6 settimane; dei pazienti considerati, 1004 presentavano, al momento dello studio, disturbi psichiatrici in atto o pregressi, inclusi depressione, schizofrenia, psicosi, panico, ansia, disturbi dell'umore e della personalità.

Attraverso l'utilizzo del *Freedom of Information Act*, dallo studio osservazionale sono stati ottenuti i dati degli eventi neuropsichiatrici verificatisi in 35.800 pazienti (ospedalizzati e non), trattati con vareniclina o con terapia sostitutiva con nicotina. Lo studio di coorte e retrospettivo del DOD, attraverso l'utilizzo dei dati ottenuti dal *Military Health System*, ha confrontato la comparsa di eventi avversi neuropsichiatrici acuti (al 30° e 60° giorno) tra il gruppo in trattamento con vareniclina e quello in trattamento con terapia sostitutiva con nicotina. Tale studio è stato, peraltro, condotto prima dell'emissione da parte della FDA del comunicato di allerta (agosto 2006 – agosto 2007), minimizzando così gli effetti della segnalazione stimolata dal comunicato stesso. Nel complesso, 19.933 pazienti sono stati trattati con vareniclina e 15.867 con terapia sostitutiva nicotinic. I dati sono stati ristretti ai nuovi utilizzatori, definiti come coloro che non avevano ricevuto vareniclina o altri trattamenti per la disassuefazione nei 180 giorni precedenti allo studio. Dai dati ottenuti, sono state analizzate le patologie neuropsichiatriche con le seguenti diagnosi: disturbo ansioso, disturbo depressivo, disordine mentale indotto da farmaco, disturbo mentale transitorio, schizofrenia, disturbo dell'umore, delusione, altri disordini psichiatrici, disordini da stress posttraumatico (*posttraumatic stress disorder* – PTSD), tentato suicidio.

I dati di efficacia derivanti dagli studi clinici sono stati analizzati attraverso un modello di regressione logistica a tre livelli. I confronti sono stati fatti sia con il placebo che con il bupropione. Un modello di regressione logistica a due livelli è stato usato per confrontare l'incidenza di comparsa di eventi avversi tra il gruppo trattato con vareniclina e quello trattato con placebo (ma non con bupropione). La nausea è stata inclusa come controllo positivo, data

la comparsa della stessa in alcuni pazienti in trattamento con vareniclina. Le analisi, condotte mediante *Supermix*, hanno, dapprima, valutato l'interazione tra il trattamento e l'insorgenza di una patologia psichiatrica e, in seguito, l'incidenza di comparsa di disturbi dell'umore o di depressione dopo la sospensione del trattamento.

I dati dello studio del DOD sono stati analizzati mediante il *test di Fisher*, che è stato usato al fine di valutare l'incidenza di disturbi neuropsichiatrici nel gruppo trattato con vareniclina e in quello trattato con cerotto alla nicotina. Con il *propensity score* sono stati accoppiati in rapporto 1:1 gruppi di pazienti trattati con vareniclina o nicotina in funzione delle caratteristiche demografiche, comorbidità, patologie psichiatriche e terapie farmacologiche psichiatriche o per la disassuefazione dal fumo.

Relativamente agli studi clinici, l'effetto complessivo del trattamento con vareniclina sugli eventi avversi, quali comportamenti o pensieri suicidari (odds ratio=0,57, 95% CI=0,23-1,38), depressione (odds ratio=1,01, 95% CI=0,68-1,52), aggressione/agitazione (odds ratio=1,27, 95% CI=0,85-1,92) e nausea (odds ratio=3,69, 95% CI=3,03-4,48), non è risultato significativo. La presenza di patologie psichiatriche non ha influito, peraltro, sugli effetti indotti dalla vareniclina. L'incidenza dei suddetti eventi nei pazienti senza disturbi psichiatrici in atto o precedenti è stata rispettivamente di 1,46; 20,02; 6,91 e 92,80 per 1.000 nel gruppo placebo rispetto a 0,47; 22,70; 9,83 e 275,45 per 1.000 nel gruppo vareniclina. Invece, nei pazienti con disturbi psichiatrici in atto o precedenti tale incidenza è stata rispettivamente di 15,39; 81,32; 46,15 e 109,89 per 1.000 nel gruppo placebo rispetto a 14,57; 80,15; 51,00 e 315,12 per 1.000 nel gruppo vareniclina. Non si sono verificati, inoltre, suicidi e, in seguito alla sospensione di vareniclina, non è stato osservato alcun effetto sull'insorgenza di sintomi depressivi (3,45 per 1.000 nel gruppo placebo e 3,08 per 1.000 nel gruppo vareniclina; odds ratio=0,76, 95% CI=0,21-2,72).

I pazienti trattati con vareniclina si sono astenuti dal fumo maggiormente rispetto a quelli trattati con placebo ($p<0,0001$) o bupropione ($p<0,0001$). Dopo 12 settimane, la probabilità stimata di astinenza è stata del 30% per il gruppo placebo e del 68% per il gruppo vareniclina (rischio relativo=2,24, 95%CI=2,21-2,27). Nei tre studi che hanno incluso il bupropione, la probabilità di astinenza alla 12^a settimana è stata maggiore nel gruppo vareniclina (78%) rispetto al gruppo bupropione (64%) (rischio relativo=1,22, 95% CI=1,16-1,29).

Relativamente allo studio del DOD, la percentuale complessiva di eventi avversi neuropsichiatrici è stata del 2,38% nel gruppo trattato con vareniclina e del 3,17% nel gruppo trattato con cerotto di nicotina ($p<0,0001$). Applicando il *propensity score*, tali percentuali erano rispettivamente del 2,28% e del 3,16% (odds ratio=0,72, 95% CI=0,62-0,83, $p,0.0001$). E' stata, inoltre, osservata una riduzione di disturbi mentali (odds ratio=0,10, 95% CI=0,04-0,24, $p,0.0001$) e altri disturbi psichiatrici (odds ratio=0,20, 95% CI=0,04-0,91, $p,0.04$). L'evento avverso neuropsichiatrico più frequentemente osservato nel gruppo vareniclina è stato il disturbo mentale transitorio, anche se si sono verificati pochi episodi (9 casi nel gruppo con vareniclina [0,05%] e 4 nel gruppo con cerotto di nicotina [0,03%]) e i risultati non sono stati statisticamente significativi (0,06% per vareniclina e 0,02% per cerotto di nicotina dopo *propensity score*). In generale, i risultati con o senza il *propensity score*, sono risultati simili.

L'analisi dei dati sugli eventi neuropsichiatrici non ha evidenziato alcun incremento del rischio di ideazione o comportamento suicidario o di eventi neuropsichiatrici (depressione, aggressione e agitazione potenzialmente associata ad un maggior rischio di comportamento suicidario) associati al trattamento con vareniclina. Non è stato, inoltre, osservato un aumento del rischio di sintomi depressivi in seguito alla sospensione del trattamento con vareniclina. Vi è, tuttavia, chiara evidenza che la vareniclina determini frequentemente la comparsa di nausea.

Nel complesso, il 13% dei pazienti aveva patologie psichiatriche pregresse o in atto, e ciò ha permesso di valutare l'eventuale impatto della patologia psichiatrica sugli effetti della vareniclina in termini di efficacia e sicurezza. Non essendo stata osservata alcuna influenza, pazienti con patologie psichiatriche non sono soggetti ad un maggior rischio di sviluppare eventi neuropsichiatrici quando trattati con vareniclina. In termini di efficacia, dopo 12 settimane, la vareniclina ha determinato un aumento del 124% delle percentuali di astinenze dal fumo rispetto al placebo e del 22% rispetto al bupropione. In conclusione, l'analisi

evidenzia un'efficacia superiore della vareniclina rispetto al placebo e al bupropione senza un evidente rischio di eventi avversi neuropsichiatrici gravi in pazienti sia in presenza che in assenza di una recente storia di patologie psichiatriche.

Come riportato da Evins nell'editoriale di accompagnamento, non vi sono studi pubblicati in letteratura che mostrino una differenza tra vareniclina e placebo nell'insorgenza di sintomi depressivi o psicotici. Ciò non significa che pazienti trattati con vareniclina non presentino eventi avversi psichiatrici, ma essi sono relativamente pochi, transitori e moderati e la percentuale di tali eventi con la vareniclina non è più alta rispetto al placebo negli studi clinici o alla terapia sostitutiva nicotinic e al bupropione negli studi osservazionali. L'autore è dell'opinione che i medici dovrebbero informare i pazienti, qualora si inizi un trattamento per la disassuefazione dal fumo, che possono presentare sintomi, come ansia, irritabilità, agitazione, insonnia, ma che questi sono lievi e passeggeri. Inoltre, il trattamento con vareniclina può determinare con alta probabilità la comparsa di nausea.

Parole chiave: disassuefazione dal fumo, vareniclina, eventi avversi neuropsichiatrici.

Conflitti di interesse: Gli studi clinici sono stati supportati dalla Pfizer. Gli autori hanno ricevuto finanziamenti da alcune aziende farmaceutiche (Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis).

Riferimento bibliografico:

Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry*. 2013;170(12):1460-7.

Evins AE. Reassessing the safety of varenicline. *Am J Psychiatry*. 2013;170(12):1385-7.

Note:

* il 29 settembre 2006 la vareniclina ha ricevuto l'approvazione per la vendita nell'Unione Europea con il marchio Champix®.

Il trattamento cronico con metformina è associato ad una riduzione delle dimensioni dell'infarto in pazienti diabetici con infarto del miocardio con soprasslivellamento del tratto ST

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

L'infarto acuto del miocardico (IMA) comporta spesso un danno del tessuto miocardico esteso che si associa ad un alto rischio di compromissione funzionale. Nonostante i miglioramenti nella terapia di riperfusione e nella farmacoterapia, nell'ultimo decennio i tassi di mortalità sono rimasti sostanzialmente invariati con un tasso di mortalità ad 1 anno approssimativamente del 10%. Lo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ha dimostrato che la terapia con metformina in pazienti con diabete di tipo 2 in sovrappeso determinava una riduzione significativa del rischio del 32% per ciascuno degli endpoint correlati al diabete, del 42% della morte diabete-correlata e del 36% per tutte le cause di morte se comparata con altri trattamenti ipoglicemizzanti. Studi preclinici hanno evidenziato un effetto della terapia con metformina sulle dimensioni dell'IMA che rappresentano un determinante primario della prognosi dei pazienti con IMA. La metformina ha anche dimostrato di migliorare la funzione ventricolare sinistra e di rallentare la progressione dello scompenso cardiaco sia in modelli ischemici sia non ischemici. Considerati nel loro insieme questi dati evidenziano un effetto cardioprotettivo della metformina che può essere parzialmente dovuto ad una riduzione della dimensione dell'IMA.

Obiettivo di questo studio è stato valutare se il trattamento cronico con metformina in pazienti con STEMI (ST-segment Elevation Myocardial Infarction) possa essere associato ad una riduzione delle dimensioni dell'IMA.

Questo studio è un'analisi retrospettiva di coorte condotta su pazienti con STEMI (n=3288) afferenti al Centro Medico Universitario di Groningen, che tra il gennaio 2004 e il dicembre 2010 sono stati sottoposti ad intervento di angioplastica coronarica primaria (PCI, Percutaneous Coronary Intervention). Sono stati registrati i dati di pazienti con sintomi

suggestivi di ischemia miocardica acuta da più di 30 minuti, tempo dall'insorgenza dei sintomi inferiore a 12 ore e sopraslivellamento del tratto ST in 2 o più derivazioni all'elettrocardiogramma. Sono stati raccolti i dati relativi alla storia clinica dei pazienti, inclusi i dati elettrocardiografici, angiografici e le analisi di laboratorio. Sono stati considerati diabetici i pazienti che al ricovero erano in terapia farmacologica ipoglicemizzante, con una precedente diagnosi di diabete mellito e pazienti con emoglobina glicosilata (HbA1c) $\geq 6,5\%$. Il tempo di ischemia è stato definito come il tempo tra l'insorgenza dei sintomi e il primo intervento di PCI: aspirazione del trombo (n=1943), gonfiaggio del palloncino (n=1023) o *stenting* diretto (n=322). I pazienti sono stati suddivisi in base al tipo di infarto (IMA anteriore vs. non-anteriore). Il flusso coronarico e il grado di riperfusione miocardica sono stati misurati tramite il grado del *TIMI flow* e di MBG*. Il grado del *TIMI flow* è classificato come 0: nessun flusso anterogrado, 1: minimo flusso anterogrado nel segmento ostruito, 2: lento flusso anterogrado nel letto distale e 3: normale flusso anterogrado nel letto distale. Il grado di MBG è valutato in relazione all'arteria infarto-correlata e classificato come 0: nessun *blush* miocardico, 1: minimo *blush* miocardico, 2: moderato *blush* miocardico, e 3: normale *blush* miocardico o densità di contrasto. Durante l'ospedalizzazione, per tutti i pazienti sono stati raccolti i dati relativi ai dosaggi di CK (creatine kinase), CK-MB e troponina T. Un totale di 677 (20,6%) di 3288 pazienti con STEMI erano affetti da diabete. I pazienti con diabete erano più spesso donne, erano più anziani e avevano una frequenza cardiaca più elevata al ricovero rispetto ai non diabetici. I diabetici presentavano più spesso una storia di ipertensione, di ipercolesterolemia, più spesso avevano avuto un precedente IMA ed erano stati sottoposti a PCI, inoltre avevano più spesso storia di disfunzione renale, arteriopatia periferica e *stroke* comparati ai pazienti non diabetici. Il tempo mediano di ischemia nei pazienti con diabete era più lungo rispetto ai non diabetici. Sono state osservate differenze significative tra i due gruppi in relazione alla lesione responsabile dell'infarto, anteriore vs. non anteriore o prossimale vs. distale, e al *TIMI flow* pre- o post- PCI. Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi riguardo il primo intervento coronarico, il numero di stent o la lunghezza totale degli stent. I pazienti non diabetici presentavano una MBG migliore comparati con pazienti diabetici. I livelli del primo dosaggio di troponina T e CK-MB erano significativamente più alti nei pazienti con diabete comparati ai non diabetici, mentre non sono state trovate differenze nei livelli di picco di CK, CK-MB e troponina T tra i due gruppi. I dati riguardanti il trattamento ipoglicemizzante durante la presentazione di STEMI erano disponibili per 660 su un totale di 677 (97%) pazienti diabetici. La metformina era stata utilizzata da 185 pazienti con diabete (28%). In questo gruppo il 43% dei pazienti aveva anche utilizzato un derivato delle sulfaniluree, il 16% insulina, e il 3% altri agenti ipoglicemizzanti. Dei pazienti diabetici in trattamento con altri ipoglicemizzanti orali diversi da metformina, il 19% dei pazienti aveva usato l'insulina, il 9% era in trattamento con derivati delle sulfoniluree; il 70% dei pazienti non aveva utilizzato alcun agente ipoglicemizzante e seguiva solo un regime dietetico. I diabetici in terapia con metformina avevano un BMI più alto, meno spesso erano fumatori e più spesso soffrivano di ipertensione. Al momento del ricovero, i pazienti in terapia con metformina avevano livelli più elevati di glicemia e di HbA1c rispetto ai pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti o con la dieta. Il tempo mediano di ischemia è stato più lungo nei pazienti che assumevano metformina rispetto a quelli trattati diversamente. Non sono state trovate differenze tra i due gruppi nella percentuale di pazienti che presentava un IMA anteriore o con una lesione prossimale. Nei pazienti trattati con metformina, il *TIMI flow* pre-PCI si presentava di grado 0 meno spesso rispetto a quelli trattati diversamente. Non ci sono state differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il primo intervento coronarico, il numero di stent e la lunghezza totale degli stent. Non sono state evidenziate differenze nel *TIMI flow* post-PCI o in MBG. I primi livelli registrati di CK, CK-MB e troponina -T erano comparabili tra i due gruppi. Nei pazienti diabetici trattati con metformina, i livelli di picco di CK, CK-MB e troponina T erano significativamente inferiori rispetto ai pazienti diabetici trattati diversamente. In un'analisi univariata, l'uso di metformina è stato associato a valori di picco di CK-MB o troponina T più bassi. Quando corretti per età, sesso, tempo di ischemia, *TIMI flow* post-PCI e storia di IMA, in un'analisi multivariata, l'uso di metformina è rimasto associato significativamente a più bassi valori di picco di entrambi i *marker* di dimensione dell'IMA. Sono state osservate ampie differenze al basale tra i pazienti diabetici che assumevano metformina e i non diabetici, con un profilo di rischio cardiovascolare più alto nei pazienti diabetici in trattamento con metformina. Nonostante queste differenze, i pazienti diabetici in trattamento con metformina hanno presentato dei livelli significativamente

più bassi di picco di CK-MB (152 vs. 169 U/I, $p=0,015$) e di troponina T (2,5 vs. 3,3 ng/l, $p=0,021$), e dei livelli non significativamente più bassi di picco di CK (1,101 vs. 1,314 U/I, $p=0,103$) comparati ai pazienti non diabetici. Alcune limitazioni dello studio vanno sottolineate. In primo luogo, l'analisi è stata effettuata utilizzando retrospettivamente i dati raccolti pertanto non tutti i dati erano disponibili per tutti i pazienti come ad esempio l'uso dei farmaci ipoglicemizzanti è stato disponibile per il 97% dei pazienti con diabete. In secondo luogo, a causa della natura retrospettiva del disegno, gli effetti della metformina potrebbero presentare dei *bias*; i medici potrebbero essere più propensi a prescrivere metformina in pazienti con un elevato indice di massa corporea. In terzo luogo, sono stati utilizzati i livelli di picco di CK, CK-MB e troponina T come stima della dimensione dell'IMA e questi correlano bene con il tessuto cicatriziale alla risonanza magnetica cardiaca con gadolinio, tuttavia, idealmente si sarebbe dovuta utilizzare l'area sotto la curva di questi *marker* ma la variabilità della durata dei ricoveri ospedalieri non lo ha consentito.

Questo studio dimostra che il trattamento cronico con metformina è associato ad una ridotta dimensione dell'IMA rispetto ad altre strategie terapeutiche impiegate in pazienti diabetici con STEMI. Queste conclusioni suggeriscono che il trattamento con metformina potrebbe avere effetti benefici al di là dell'efficacia ipoglicemizzante. Sono necessari ulteriori studi per chiarire questo possibile effetto della metformina sulla cardioprotezione e sulla funzione miocardica.

Parole chiave: IMA, diabete, metformina.

Riferimenti bibliografici:

Lexis CP et al. Chronic Metformin Treatment is Associated with Reduced Myocardial Infarct Size in Diabetic Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* DOI 10.1007/s10557-013-6504-7, Published on-line 2013 Dec 1.

Note

*TIMI flow (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) e MBG (*Myocardial Blush Grade*) sono delle metodiche di valutazione del flusso dopo riperfusione miocardica. Il primo valuta il flusso di sangue nelle coronarie epicardiche, tramite iniezione di mezzo di contrasto. MBG è un parametro semplice che può essere rilevato nel corso di un'angiografia coronarica come una fugace opacizzazione tardiva della zona di miocardio dipendente dalla coronaria responsabile dell'infarto.

Aderenza nel refill, reazioni avverse al farmaco auto-riferite e effetti sub-terapeutici: uno studio di popolazione

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'aderenza sub-ottimale al *refill* (ricarica, intesa come prescrizione ripetuta di un farmaco, significativo di una terapia farmacologica cronica in atto, NdR) del farmaco è un problema clinico significativo tra i pazienti con malattie croniche ed è stato descritto come un fattore di rischio per *outcome* negativi e per morbosità e mortalità farmaco-correlate prevenibili. L'aderenza ai farmaci prescritti è di solito definita come la misura con la quale un soggetto agisce in accordo delle dosi e degli intervalli di assunzione dei farmaci prescritti. Una prescrizione eccessiva di farmaci porta a quantità elevate di farmaci disponibili per i pazienti e può causare il loro uso eccessivo, con un potenziale rischio di reazioni avverse, mentre una prescrizione inferiore al bisogno può portare al loro sottoutilizzo con conseguenti effetti sub-terapeutici. Le evidenze sulle effettive reazioni avverse a lungo termine dovute ad una non-aderenza nel *refill* sono limitate; nei numerosi precedenti studi di popolazione, l'aderenza nel *refill* è stata valutata attraverso i database di prescrizione, senza indagare la sua associazione con le reazioni avverse e gli effetti sub-terapeutici.

Il presente lavoro si è proposto di valutare l'aderenza nel refill di farmaci assunti per via orale a lungo termine tra la popolazione adulta in Svezia e indagare se le percentuali auto-riportate di reazioni avverse da farmaci e di effetti sub-terapeutici differivano in base ai livelli di aderenza, di prescrizione eccessiva o inferiore al bisogno.

È stato selezionato un campione di 14000 persone di età > 18 anni registrate in Svezia il 1 gennaio 2010 dal registro della popolazione totale. Sono state esclusi i soggetti deceduti o emigrati tra la data di campionamento e la data di somministrazione del questionario (n = 69), e il sondaggio è stato inviato a 13921 persone nell'ottobre 2010.

Sono stati inclusi soggetti a cui erano stati dispensati due o più *refill* di antipertensivi orali, ipolipemizzanti orali, o anti-diabetici orali durante il periodo di studio. Questi farmaci sono stati selezionati in quanto prescritti in una larga parte della popolazione, sono disponibili solo su prescrizione, richiedono lunghi periodi di terapia per ottenere i risultati desiderati, e i loro effetti avversi sono ben descritti. Sono stati esclusi i soggetti che assumevano dosi multiple di farmaci o quelli dei quali non si disponevano le informazioni sul dosaggio giornaliero.

Il questionario era formato da domande aperte e chiuse su reazioni avverse e effetti sub-terapeutici durante l'ultimo mese di utilizzo, il farmaco associato e se tali eventi avessero determinato un ricovero. I farmaci responsabili di reazioni avverse o effetti sub-terapeutici sono stati codificati utilizzando la classificazione ATC. Se una classe di farmaci è stata segnalata come responsabile di reazioni avverse o effetti sub-terapeutici, i singoli farmaci appartenenti a questa classe e dispensati sono stati considerati anch'essi responsabili.

L'aderenza alla terapia con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti e ipoglicemizzanti per via orale è stata misurata utilizzando la misura continua di acquisizione del farmaco (*continuous measure of medication acquisition, CMA*), valutata durante i 10 mesi di studio (iniziato 10 mesi prima della data di restituzione del sondaggio e che quindi includeva il periodo di 1 mese considerato per le eventuali reazioni avverse o effetti sub-terapeutici). Tale periodo di 10 mesi era sufficiente per includere un minimo di 2 *refill* di farmaco considerando che, in Svezia, i farmaci per le terapie croniche vengono prescritti ogni 3 mesi. La CMA è stata definita come il numero cumulativo di fornitura giornaliera diviso per il numero di giorni del periodo di studio di 10 mesi; il numero di giorni del periodo di studio è stato calcolato dalla data indice (prima dispensazione del farmaco nel periodo in esame) fino al termine del periodo di osservazione. Il numero cumulativo di giorni di approvvigionamento per ogni dispensazione è stato calcolato dividendo il numero di unità erogate per il numero di unità giornaliere prescritte. Se l'ultimo giorno di *refill* andava oltre il periodo di osservazione di 10 mesi, è stato considerato solamente il numero di forniture giornaliere comprese nel periodo di osservazione. Se si sono verificati ricoveri, i farmaci assunti erano stati forniti dall'ospedale ed il numero di giorni di ospedalizzazione è stato aggiunto al numero cumulativo di giorni di approvvigionamento.

Un' adeguata aderenza nel *refill* è stata definita come CMA compreso tra 0,8 e 1,2; una prescrizione eccessiva come CMA >1,2 mentre prescrizione inferiore al bisogno come CMA <0,8.

Di tutti gli intervistati (n=7099), il 30,1% avevano ricevuto almeno un farmaco studiato. Tra questi, il 3,1% ha assunto un farmaco multi dose, il 9,8% ha ricevuto un unico *refill* durante il periodo in esame e l'1,4% non ha riportato istruzioni di dosaggio interpretabili e pertanto sono stati esclusi.

Lo studio ha incluso 1827 soggetti di età media di 68,3 anni con il 49,1% di maschi e il 13,7% ha avuto un ricovero ospedaliero nel periodo di osservazione; il numero medio di prescrizioni è stato di 7 (± 4 , SD). Il 90,6% ha ricevuto un farmaco antiipertensivo, il 44,8% un ipolipemizzante e l'11,2% un antidiabetico. Il 5,9% dei soggetti ha ricevuto prescrizioni per tutte e 3 le classi terapeutiche. Gli antiipertensivi, gli ipolipemizzanti e gli antidiabetici orali rappresentavano il 73,7%, il 20,6% ed il 5,7% di tutte le terapie. Sono state incluse 4106 terapie con una CMA mediana pari a 1,02: il 65,7% dei farmaci presentava una adeguata aderenza di *refill* (CMA 0,8-1,2), il 21,9% è stato prescritto in eccesso (CMA >1,2) e il 12,4% non ha raggiunto un'adeguata prescrizione (CMA <0,8). Tra i soggetti con adeguata aderenza, il 56,5% ha assunto antiipertensivi, il 66,2% un ipolipemizzante e il 60% un antidiabetico orale. Sono state riportate un totale di 107 reazioni avverse e 52 effetti sub-terapeutici (2,6% e 1,3% delle terapie analizzate, rispettivamente). Non ci sono state differenze significative nelle percentuali di reazioni avverse e effetti sub-terapeutici tra i vari farmaci con adeguata aderenza, per quelli con prescrizione eccessiva e per quelli con scarsa dispensazione (2,6%, 2,7% e 2,1%, rispettivamente per le reazioni avverse (p >0,5) e 1,1%, 1,6% e 1,5% rispettivamente per gli effetti sub-terapeutici (p >0,5)). Per i farmaci ipolipemizzanti e antidiabetici orali, le differenze di segnalazione di reazioni avverse e effetti sub-terapeutici per i farmaci con adeguata aderenza, prescrizione eccessiva e scarsa dispensazione non potevano essere analizzati statisticamente a causa delle poche segnalazioni riportate. Una delle reazioni

avverse riportate ha causato un ricovero in ospedale. Sono state riportati 3 reazioni avverse e nessun effetto sub-terapeutico con CMA<0,6.

Una aderenza adeguata al refill è stata osservata in due terzi delle terapie. Le reazioni avverse e gli effetti sub-terapeutici sono stati riportati in modo simile in tutte e tre le classi di farmaci analizzate. Questi risultati suggeriscono che una migliore comprensione del comportamento dei pazienti in merito al rinnovo della prescrizione e della loro percezione degli eventi avversi da farmaco sono fattori necessari per migliorare la gestione della terapia.

Tra i limiti attribuiti, dagli autori, allo studio ci sono: a) presenza di un possibile *bias* nella risposta: gli individui con gravi condizioni mediche potrebbero non aver risposto al sondaggio. Tuttavia, questi individui potrebbero aver ricevuto farmaci multidose, pertanto, non sarebbe stato possibile calcolare la loro aderenza nel refill; b) la popolazione in esame è costituita prevalentemente da persone anziane, ma questo era previsto a causa delle classi di farmaci studiate; c) è stato considerato che il farmaco prescritto fosse stato realmente assunto, mentre non erano noti gli intervalli effettivi tra un'assunzione e l'altra. Tuttavia, sono stati utilizzati i dati erogazione e non di prescrizione, e l'atto di ricarica di un farmaco riflette la decisione attiva di un paziente di continuare con i farmaci. Un punto di forza dello studio è che l'adesione non è stata auto-risportata ma calcolata poiché i soggetti non aderenti tendono a descrivere i comportamenti di assunzione del loro farmaco in maniera imprecisa, e ciò avrebbe falsato eventuali differenze nell'aderenza.

Parole chiave: aderenza, reazioni avverse, effetti sub-terapeutici, studio di popolazione

Riferimento bibliografico:

Hedna, K. et al. Refill adherence and self-reported adverse drug reactions and sub-therapeutic effects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22: 1317–1325.

L'anticorpo monoclonale anti-interleuchina 17A secukinumab nel trattamento della spondilite anchilosante: un RCT in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Il trattamento di prima linea della spondilite anchilosante è rappresentato da fisioterapia e farmaci antinfiammatori non steroidei; in caso di mancata risposta ai FANS, vengono utilizzati farmaci anti-TNF. In attesa dell'approvazione di nuovi approcci terapeutici per i pazienti che non tollerano o non rispondono agli anti-TNF (circa il 40%), l'interleuchina 17A (IL-17A) è risultata un potenziale target terapeutico per la spondilite anchilosante sulla base di diverse considerazioni. In primo luogo, una serie di polimorfismi del gene per il recettore dell'interleuchina 23 (IL-23R) hanno mostrato un importante effetto protettivo su questa patologia. Tra questi, il polimorfismo Arg381Gln sembra compromettere la produzione di IL-17 indotta da IL-23 da parte dei linfociti Th17, suggerendo un effetto protettivo sulla spondilite anchilosante della *down-modulation* geneticamente determinata dell'asse IL-23/IL-17. Il ripiegamento incorretto dell'antigene HLA-B27 potenzia inoltre la produzione anormale di IL-23 e i macrofagi della spondilite anchilosante producono concentrazioni aumentate di IL-23. Inoltre, le cellule circolanti CD4+IL-17+, il cui numero si espande nella spondilite anchilosante, comprendono i linfociti T che esprimono il gene KIR3DL2 e linfociti T γ/δ che producono IL-17. I tessuti bersaglio infiammati mostrano poi un aumento spondilite anchilosante-specifico delle cellule dell'immunità innata che producono IL-17. La spondiloartrite in ratti transgenici HLA-B27 e la spondilite sperimentale entesite in topi F1 sono state associate rispettivamente ad un'espansione dei linfociti Th17 e ad una *up-regulation* dell'espressione di IL-17. Inoltre, la sovra-espressione di IL-23 induce una patologia spondiloartrite simile nei topi B10.RIII tramite il recettore orfano RAR-legato dei linfociti T $\gamma\delta$ (+)CD3(+)/CD4(-)/CD8(-) che produce IL-17 e IL-22. Infine, come evidenziato in diversi studi clinici, gli agenti anti IL-12, anti IL-23 e anti IL-17 agenti risultano clinicamente efficaci nella psoriasi, patologia strettamente correlata alla spondilite anchilosante.

L'obiettivo di questo studio proof-of-concept* è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di secukinumab, un anticorpo monoclonale anti-IL-17, in pazienti con spondilite anchilosante attiva.

Lo studio clinico di 28 settimane, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, multicentrico, realizzato in 8 centri europei, ha arruolato tra Marzo 2009 e Maggio 2011 pazienti adulti con età tra 18 e 65 anni, con una spondilite anchilosante certa, definita tramite i criteri New York modificati, come un punteggio dell'indice di Bath (BASDAI, *Bath ankylosing spondylitis disease activity index***) ≥ 4 e un punteggio complessivo ≥ 40 della scala analogica visiva relativamente a mal di schiena (dorsopatia) e dolore notturno, a prescindere dalla dose massima tollerata di FANS. Sono stati esclusi i pazienti con anchilosi spinale totale, con artrite psoriasica concomitante, e uveite anteriore grave acuta o subacuta, ma inclusi quelli con psoriasi stabile o progressiva o con patologia infiammatoria cronica intestinale. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti con tubercolosi attiva, epatite C e B, HIV, o altre infezioni sistemiche attive nelle due settimane precedenti, con storia di neoplasia o patologia epatica, renale, neurologica, cardiaca, psichiatrica, endocrinologica, o metabolica. Era consentito l'uso pregresso di farmaci di fondo, ciclosporina, azatioprina e anti-TNF (max 10 pazienti, per non introdurre un bias di selezione), mentre era richiesto periodo di *wash-out* di 3 mesi per i pazienti in trattamento con adalimumab e certolizumab e di 2 mesi per quelli trattati con etanercept e infliximab. Ai pazienti in trattamento con sulfasalazina (≤ 3 g/die), metotrexato (≤ 25 mg/settimana), prednisone o prednisolone (≤ 10 mg/die) e FANS era consentito di continuare la terapia qualora i dosaggi fossero mantenuti stabili da almeno 4 settimane prima della visita al basale e durante lo studio. Dopo un periodo di screening di 4 settimane, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 4:1 due iniezioni endovena di secukinumab (10 mg/kg) a distanza di tre settimane (ai giorni 1 e 22) o placebo. La randomizzazione effettuata a blocchi tramite un sistema informatizzato, non è stata stratificata. L'*endpoint* primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale dei pazienti che avevano raggiunto un 20% di risposta terapeutica a 6 settimane in base ai criteri di miglioramento del *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS20). Gli *endpoint* secondari comprendevano le seguenti misure effettuate allo screening, al basale, ai giorni 8, 15 e 29, alle settimane 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 e 28: il 40% di risposta terapeutica (ASAS40), il miglioramento di 5 campi su 6: dolore, valutazione globale del paziente, funzionalità, infiammazione e mobilità della spina dorsale, proteina C-reattiva (ASAS5/6), l'indice di Bath (BASDAI), e la misura della qualità della vita con spondilite anchilosante (ASQoL). Nei pazienti trattati con secukinumab sono stati anche valutati gli esiti dei test biologici quali tasso di sedimentazione eritrocitaria e proteina C-reattiva sierica e, tramite cromatografia, le proteine pS100-A8, A9 e A12. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica sagittale al basale e alle settimane 6 e 28 per valutare la presenza di edema del midollo osseo. Infine, per valutare l'importanza della IL-17 come target terapeutico è stata effettuata la genotipizzazione su 13 polimorfismi genetici che sono stati associati alla spondilite anchilosante. Gli eventi avversi e i segni vitali sono stati valutati ad ogni visita come *endpoint* di sicurezza.

Dei 37 pazienti con spondilite anchilosante attiva selezionati per lo *screening*, 30 sono stati randomizzati a secukinumab (n= 24) o a placebo (n= 6). Le caratteristiche demografiche erano uniformemente distribuite tra i due gruppi: la popolazione era prevalentemente maschile e con età media 42 anni. Ventidue/24 pazienti trattati con secukinumab (92%) e 3/6 pazienti con placebo (50%) hanno completato 6 settimane di studio, e di questi, 25 hanno completato lo studio a 28 settimane (15 nel gruppo secukinumab e 3 nel gruppo placebo). Tutti i pazienti che hanno interrotto il trattamento - perché insoddisfatti della terapia o per il ritiro del consenso informato o per la comparsa di eventi avversi - sono stati considerati non rispondenti e, pertanto, sono stati inclusi nelle analisi di efficacia tutti i 30 pazienti tranne uno a causa di errori nel dosaggio.

Relativamente all'*endpoint* primario, il 61% dei pazienti assegnati a secukinumab e il 17% di quelli del gruppo placebo hanno ottenuto una risposta almeno del 20% a 6 settimane. In particolare, i tassi di risposta misurati erano pari a 59% per i pazienti in trattamento attivo e 24% per il gruppo placebo, indicando che secukinumab ha il 99,8% in più di probabilità di indurre una risposta migliore del placebo.

Relativamente agli endpoint secondari, è emersa una diminuzione dei tassi di risposta al trattamento (ASAS20, ASAS40 ASAS5/6) a 28 settimane rispetto a quelli registrati a 6 settimane. Il 52% dei pazienti trattati con secukinumab (11 su 21) rispetto al 33% dei pazienti nel gruppo placebo (2 su 6) hanno riportato al giorno 29 un miglioramento clinicamente rilevante della qualità della vita, definito come punteggio ASQoL ≥ 2 .

Le analisi su campioni biologici al basale e a 6 settimane in pazienti trattati con secukinumab hanno evidenziato una diminuzione della concentrazione media della proteina C-reattiva sierica da 14,4 a 6,1 mg/L ($p= 0,03$), della velocità media di sedimentazione eritrocitaria da 35,5 a 22,4 mm/h ($p= 0,11$) e delle concentrazioni plasmatiche medie dei biomarker infiammatori da 1818,7 a 1286,2 ng/mL per la proteina S100A8 ($p= 0,01$) e da 2012,6 a 1513,3 ng/mL ($p=0,01$) per la proteina S100A9. Inoltre, il raggiungimento del 20% e, ancor di più, del 40% della risposta terapeutica è risultato strettamente correlato alle variazioni dei valori di queste due proteine infiammatorie.

Evidenze di lesioni infiammatorie assiali, visualizzate direttamente dalle risonanze magnetiche, erano in linea con gli effetti clinici e i valori delle proteine infiammatorie. Il punteggio medio delle risonanze variava da 9,2 al basale a 6,6 a 6 settimane ($p= 0,10$) a 5,7 a 28 settimane ($p= 0,16$) nel gruppo trattato con secukinumab mentre nessuna variazione significativa è emersa nel gruppo placebo.

Le analisi di genotipizzazione degli SNP hanno rilevato un'associazione fortemente significativa e costante nel tempo tra un polimorfismo non sinonimo del gene ERAP1, *rs30187*, che in vitro riduce significativamente l'attività endopeptidasi e presenta un effetto protettivo verso la spondilite anchilosante, e il raggiungimento del 40% della risposta a secukinumab a 6 settimane. Un'associazione simile è emersa anche con la risposta al 20% e minore con le variazioni dell'indice di Bath.

Relativamente agli endpoint di sicurezza, il campione in studio non era sufficientemente ampio da permettere confronti statistici tra i due gruppi, ma in termini assoluti, 23 pazienti su 24 trattati con secukinumab (96%) e 6 su 6 nel gruppo placebo (100%) hanno sviluppato almeno un evento avverso, tra cui nasofaringite e mal di testa quelli più frequentemente riportati dal gruppo secukinumab. Il numero di eventi avversi correlati ad infezione era più alto nei pazienti con secukinumab: l'unico grave, un ascesso ad un piede da *Stafilococcus aureus*, ha richiesto interruzione del trattamento, terapia antibiotica e ospedalizzazione con drenaggio chirurgico.

Lo studio ha dimostrato l'efficacia di secukinumab nel ridurre rapidamente e significativamente i segni e sintomi della spondilite anchilosante attiva in pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia con FANS.

Il limite più importante dello studio è rappresentato dall'esiguo numero di pazienti nel gruppo placebo che non ha consentito di raggiungere una potenza statistica tale da confrontare gli outcome secondari di efficacia né quelli di sicurezza. Nello specifico, non è stato possibile valutare il numero delle articolazioni gonfie e le entesiti/tendiniti a causa della loro bassa frequenza né è possibile escludere che le variazioni delle concentrazioni plasmatiche delle proteine infiammatorie siano casuali. Inoltre, in termini di risonanza magnetica, non possono essere esclusi possibili fattori di confondimento dovuti al punteggio per infiammazione più alto al basale nel gruppo placebo né fattori di confondimento relativi a profili trascrizionali dipendenti dai farmaci con cui i pazienti già erano in trattamento.

Parole chiave: secukinumab, spondilite anchilosante, studio clinico randomizzato.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dalla Novartis, azienda produttrice secukinumab. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche, tra cui Novartis.

Riferimento bibliografico

Baeten D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1705–13.

Note:

*Proof-of-concept study: realizzazione incompleta o abbozzo (sinopsi) di un certo progetto o metodo con lo scopo di dimostrarne la fattibilità o la fondatezza di alcuni principi o concetti costituenti.

**** BASDAI:** è una scala di valutazione da 1 (nessun problema) a 10 (problema molto grave) che viene utilizzata per rispondere a 6 domande relative ai 5 maggiori sintomi di spondilite anchilosante: affaticamento, dorsopatia, dolore/gonfiore articolare, zone localizzate di tendinite e/o entesite, durata della rigidità al risveglio, severità della rigidità al risveglio.

Effetti della Talidomide sulla remissione clinica di morbo di Crohn refrattario alle terapie convenzionali in pediatria: un RCT

A cura del Dott. Dario Botti

Il 25% circa dei pazienti affetti da morbo di Crohn sviluppano i sintomi in età pediatrica, e questi casi sono generalmente più severi rispetto ai pazienti che l'hanno sviluppato in età adulta. La resistenza o l'intolleranza alla terapia è inoltre una caratteristica molto comune, raggiungendo circa il 18% della popolazione che necessiterà di un intervento chirurgico a 5 anni dalla diagnosi. Se non adeguatamente trattati, i bambini affetti possono subire danni permanenti (es. mancato sviluppo, osteoporosi, sviluppo sessuale ritardato, problemi psichiatrici). A tutt'oggi pochi sono i *trial* randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di un farmaco in seconda o in terza linea nella popolazione pediatrica, dopo il fallimento della terapia steroidea o della nutrizione enterale.

Recentemente studi osservazionali sugli effetti della talidomide, una molecola con proprietà antiangiogeniche, immunomodulatorie, che inibisce attivamente il fattore di necrosi tumorale α (*Tumor Necrosis Factor α , TNF α*), hanno riportato risultati incoraggianti, con tassi di remissione dal 40 al 70%.

Lo studio è stato condotto per valutare se la talidomide è efficace nell'indurre remissione nel morbo di Crohn pediatrico resistente alla terapia.

I pazienti sono stati arruolati in sei centri italiani specializzati fra agosto 2008 e settembre 2012; sono stati considerati eleggibili i pazienti con un'età compresa fra 2 e 18 anni, con una diagnosi di morbo di Crohn in forma attiva nonostante altri trattamenti immunosoppressivi o nel caso in cui tali trattamenti avevano provocato eventi avversi in forma tale da interrompere la terapia. La diagnosi del morbo di Crohn è stata stabilita con l'utilizzo dei criteri di Porto¹.

L'attività clinica è stata misurata con il *Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI)*, un indice di valutazione riconosciuto a livello internazionale. Il punteggio PCDAI va da 0 a 95, un punteggio superiore a 10 indica un morbo in fase attiva, mentre un punteggio di 30 o superiore indica un morbo in fase da moderata a severa. Per essere inclusi nello studio era necessario un punteggio ≥ 15 . La resistenza ad altre terapie veniva definita come patologia in fase attiva nonostante la somministrazione di prednisone a 2mg/kg al giorno (massimo 60 mg/die), o almeno 8 settimane di un altro immunosoppressore di comprovata efficacia, come azatioprina, mercaptopurina, metotressato, infliximab o ciclosporina. I criteri di esclusione erano necessità a breve di intervento chirurgico per ridurre gli effetti del morbo di Crohn, condizioni concomitanti di gravidanza, neuropatia, HIV, tumori.

Lo studio è stato disegnato come *trial* randomizzato controllato, multicentrico, in doppio-cieco: i pazienti sono stati randomizzati ad assumere talidomide o placebo e seguiti per 8 settimane. Inoltre i pazienti che avevano fatto parte del gruppo placebo e all'ottava settimana non erano ancora in remissione clinica e non avevano avuto una riduzione della PCDAI di almeno il 75% hanno iniziato ad assumere talidomide e sono stati seguiti in un'estensione *open-label* per ulteriori 8 settimane. Dopo la randomizzazione tutti i *responder* alla talidomide sono stati seguiti in *follow-up* per almeno 52 settimane in modo da documentare l'efficacia a lungo termine e gli eventi avversi correlati alla talidomide. La talidomide è stata somministrata ad un dosaggio giornaliero di 50, 100 o 150 mg/die a seconda del peso; inoltre tutti i pazienti hanno seguito il programma di prevenzione della gravidanza fornito dalla Celgene[®], ditta produttrice del farmaco. Tutti i pazienti e i genitori sono stati informati circa i possibili eventi avversi del farmaco, enfatizzando il possibile rischio di neuropatia periferica.

Alla settimana 0, 4 e 8 i pazienti sono stati esaminati, riportando le condizioni generali del paziente, parametri di laboratorio (ematocrito, ferritina, VES, proteina C reattiva, albumina, elettroliti), il calcolo del valore di PCDAI e degli indicatori nutrizionali, oltre che la raccolta di

eventuali eventi avversi. È stata effettuata un'elettromiografia (EMG) alla settimana 8 e 12 per tutti i pazienti. Gli *endpoint* primari sono stati la remissione clinica alla settimana 8, misurata con un punteggio PCDAI di 10 o inferiore e la riduzione del valore di PCDAI del 25% o più e del 75% o più, misurati alla settimana 4 e 8. Gli *outcome* secondari hanno misurato alla settimana 4 e 8 il valore medio di PCDAI, il livello di proteina C reattiva, VES, BMI e l'incidenza di eventi avversi.

Dei 68 pazienti di età pediatrica con morbo di Crohn attivo, identificati come eleggibili, ne sono stati arruolati 56 pazienti, randomizzati a ricevere talidomide o placebo. Di questi, 54 hanno portato a termine lo studio, 28 nel gruppo talidomide e 26 nel gruppo placebo. Alla settimana 8, 13 dei 28 pazienti che avevano ricevuto talidomide (46,4%), rispetto a 3 su 26 pazienti in placebo (11,5%) avevano raggiunto una remissione clinica. Alla settimana 4, il miglioramento del 25% e del 75% non differiva tra i due gruppi; mentre alla settimana 8 il gruppo talidomide aveva riportato un miglioramento significativo: 64,2% del gruppo talidomide vs 30,8% del gruppo placebo; RR, 2.1 [95% CI, 1.1-3.9]).

Alla settimana 8, il gruppo con talidomide aveva riportato un beneficio consistente rispetto al gruppo placebo: il valore medio di PCDAI si era ridotto a 16.8 (95% CI, 11.5 to 22.1) nel gruppo talidomide vs 26.0 (95% CI, 20.8 to 31.2) nel gruppo controllo, $p = 0.01$; la VES (mm/h) si è ridotta del -20.9 (95% CI -28.8 to -13) nel gruppo talidomide vs -1.1 (95% CI -4.3 to -2.1) nel gruppo placebo, $p < .001$; mentre la valutazione medica globale (*Physician Global Assessment*) era pari a 1.7 (95% CI 0.9 to 2.5) nel gruppo talidomide vs 0.1 95% CI (-0.3 to 0.5) nel gruppo placebo, $p = 0.007$. Dalla settimana 4, la talidomide ha provocato un notevole decremento nella VES e nel numero di bambini con sottanutrizione. Nell'estensione open-label, 21 pazienti hanno cominciato ad assumere talidomide. Di questi 11 (52,4%) hanno raggiunto la remissione clinica alla settimana 8 (RR, 4.5 [95% CI, 1.4-14.1]).

Il tasso di remissione totale dei bambini trattati con talidomide è stato del 63,3% (31/49); su tutti, 32 pazienti (65,3%), hanno raggiunto un miglioramento superiore al 75% ed il tempo medio per raggiungere la remissione sono state 10,1 settimane. Non ci sono state differenze nella durata della remissione tra i pazienti che hanno assunto talidomide dall'inizio o dall'estensione *open-label*.

Durante lo studio un paziente ha avuto una crisi epilettica, ma ha ottenuto in seguito una diagnosi di epilessia idiopatica: la terapia è stata comunque sospesa per precauzione. Sono avvenuti 9 eventi avversi severi che hanno richiesto la sospensione della terapia: più frequente è stata la neuropatia periferica; da ricordare come la neuropatia si raggiunga con una dose cumulativa di 380 mg, equivalente a 10 mesi di terapia con talidomide. Altri eventi avversi severi hanno incluso amenorrea, bradicardia e un evento neurologico acuto, interpretabile come emicrania o attacco ischemico transitorio.

Nei bambini ed adolescenti con malattia di Crohn refrattaria, l'uso di talidomide ha indotto un miglioramento della remissione clinica a 8 settimane di trattamento e il mantenimento a lungo termine della remissione nel follow-up in aperto.

Per gli autori uno studio di tal genere è il primo effettuato su una popolazione pediatrica avente tali caratteristiche: il campione è molto esiguo, tuttavia bisognerebbe giudicare questo difetto nella mancanza in toto di *trial* pediatriche sul morbo di Crohn. La talidomide è stata utilizzata come unico agente immunosoppressivo e a dosaggi bassi (circa 2 mg/kg/die) e si è rivelata efficace anche in pazienti intolleranti ad infliximab e adalimumab.

Conflitti d'interessi: nessuno dichiarato. Lo studio è stato sponsorizzato dall'AIFA, la ditta farmaceutica Celgene® (produttrice del farmaco) ha fornito il farmaco.

Parole chiave: talidomide, morbo di Crohn in pediatria, remissione clinica.

Riferimento bibliografico:

Lazzerini M. et al, Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents With Refractory Crohn Disease A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(20):2164-2173

Note:

1) I Criteri di Porto per la diagnosi e la classificazione del morbo di Crohn pediatrico definiscono e classificano quattro sottotipi della malattia: colite ulcerosa tipica, atipica (con una sola caratteristica

atipica, ma ancora coerente con la colite ulcerosa, come per esempio colite con macroscopico tenesmo rettale, una semplice ulcera gastrica o una colite variabile di breve durata che nei bambini può presentarsi come infiammazione circoscritta), colite non classificata. Secondo le nuove linee guida, per diagnosticare uno di questi quattro sottotipi occorre un'analisi diagnostica dettagliata ed esaustiva che include l'imaging completo dell'intestino tenue con entero-RM e gastroscopia.

Analisi di costo-efficacia dei trattamenti per la prevenzione di ictus da fibrillazione atriale: focus sui nuovi anticoagulanti orali

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

Per oltre 50 anni, gli unici trattamenti disponibili per la prevenzione dell'ictus da fibrillazione atriale (FA) sono stati gli antagonisti della vitamina K (AVK). Più recentemente, sono stati approvati i nuovi anticoagulanti orali (NOAC): dabigatran, inibitore diretto della trombina e gli inibitori diretti del fattore Xa, rivaroxaban e apixaban.

Lo scopo di questo studio è stato quello di fare una revisione dei dati di costo-efficacia delle strategie di prevenzione dell'ictus associato a FA, focalizzando i dati sulla tromboprofilassi con i NOAC.

Sono stati identificati una serie di studi utilizzando il motore di ricerca MEDLINE/PubMed, con i seguenti termini: 'dabigatran' o 'rivaroxaban' o 'apixaban' in associazione a 'oral anticoagulation', 'cost', 'effectiveness' e 'atrial fibrillation'. La ricerca iniziale ha prodotto 28 articoli pubblicati tra febbraio 2004 e giugno 2013. I criteri di esclusione sono stati: gli studi pubblicati prima del 2004, quelli non farmacologici, quelli che hanno valutato i costi-efficacia degli anticoagulanti vs placebo, quelli che hanno valutato i farmaci attualmente non autorizzati e quelli che non hanno riportato i dati di *quality adjusted life-year* (QALY) ed *incremental cost effectiveness ratio* (ICER). Sono state incluse le analisi di costo-utilità, costo-beneficio, costo-efficacia e costo-minimizzazione. Complessivamente sono stati inclusi 16 studi di costo-efficacia. Uno dei pochi studi che ha valutato i costi di FA proviene da un'ampia indagine condotta in UK, che ha rilevato un aumento dei costi per FA dello 0,6-1,2% sul budget totale del *National Health System* (NHS) nel 1995, fino allo 0,9-2,4% nel 2000. Ictus ischemici da FA sono associati ad una significativa morbilità, mortalità e ridotta qualità di vita. Le spese per l'ictus da FA risultano tra i costi sanitari maggiori sia per quelle a breve termine (spese di degenza) che quelle a lungo termine (spese successive al ricovero). Il costo incrementale è principalmente dato dalla degenza ospedaliera (49%) e dalla riabilitazione (16%). I NOAC sono stati confrontati direttamente con warfarin per la sicurezza e l'efficacia. Essi hanno dimostrato di essere efficaci almeno quanto il warfarin nella prevenzione della tromboembolia da FA. I costi di questi nuovi farmaci, sono stati confrontati con i corrispondenti costi della terapia standard con warfarin. Dabigatran è stato il primo NOAC a completare il suo sviluppo clinico ed il primo a ricevere l'approvazione per la prevenzione della tromboembolia in FA. Nonostante l'elevato costo diretto del farmaco, la maggior parte degli studi ha dimostrato che i benefici di dabigatran, lo rendono un farmaco costo-efficace. Freeman et al (*Ann Intern Med.* 2011;154:1-11) hanno riportato che il costo-efficacia di dabigatran a dose fissa, 110 mg *2/die (dose bassa) o 150 mg* 2/die (dose alta), in confronto a warfarin alla dose aggiustata, dipende fortemente dai costi giornalieri di dabigatran. I costi totali associati a ciascun trattamento in USA erano \$143.193 per warfarin, \$164.576 per basse dosi di dabigatran e \$168.398 per alte dosi di dabigatran. L'ICER su QALY confrontato con warfarin era 51.229 per basse dosi di dabigatran e 45.372 per alte dosi. Shah e Gage (*Circulation.* 2011;123:2562-70) hanno dimostrato che la terapia costo-efficace dipende dal rischio di ictus. Dabigatran ad alte dosi è risultato costo-efficace in una popolazione di pazienti di 70 anni, affetti da FA, ad alto rischio di emorragia o di ictus, a meno che il controllo dell'INR con warfarin non fosse buono. Anche lo studio di Kamel (*Neurology.* 2012;79:1428-34) ha riportato che il costo-efficacia di dabigatran è inversamente correlato alla qualità del controllo dell'INR ottenuto con warfarin. Alcuni studi sono stati invece condotti per valutare il costo-efficacia di dabigatran all'interno di singoli sistemi sanitari nazionali. Ad esempio lo studio condotto da Wouters et al (*J Med Econ.* 2013;16:407-14) ha dimostrato che dabigatran è costo-efficace nel sistema sanitario belga, nella prevenzione degli

eventi tromboembolici associati a FA non valvolare. QALY/paziente per dabigatran in confronto a warfarin (9,51 per dabigatran vs 9,19 per warfarin) è stato ottenuto ad un costo totale addizionale per paziente di 879€ (costo totale per paziente per dabigatran 13.333€ vs 12.454€ per warfarin). ICER per dabigatran era di 2.807€/QALY. Nello studio *Rivaroxaban-once daily, Oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* - ROCKET-AF (NL SIF Farmaci in evidenza n. 87 del 1 ottobre 2011), rivaroxaban è risultato non inferiore a warfarin nel prevenire l'ictus o l'embolia sistemica nei pazienti con FA e con un profilo di rischio elevato di tromboembolia. Rivaroxaban è stato associato ad un'incidenza minore di emorragia intracranica. I pazienti trattati con rivaroxaban hanno presentato una media di 10,03 di QALY ad un costo di \$94.456 rispetto ai pazienti con warfarin (QALY 9,81;\$88.544). In UK, rivaroxaban è stato raccomandato dal NICE come alternativa per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FA (ICER su QALY tra £2.900 e £29.537). Anche apixaban sembra essere un farmaco con rapporto costo-efficacia buono. Infatti lo studio *Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation* - ARISTOTLE (NL SIF Farmaci in evidenza n. 88 del 15 ottobre 2011) ha dimostrato che, nei pazienti con FA ed almeno un fattore di rischio aggiuntivo per l'ictus, apixaban è superiore alla dose di warfarin aggiustata, nel prevenire ictus o embolia sistemica. Un altro studio pubblicato in USA e basato sui dati dello studio ARISTOTLE, ha riportato che la terapia con warfarin, mostra un'aspettativa di vita aggiustata per qualità, di 3,91 anni ad un costo di \$378.500 in confronto ad apixaban con aspettativa di vita di 4,19 anni ad un costo di \$381.700. Kansal AR et al (Thromb Haemost. 2012;108:672-82) hanno condotto un confronto indiretto tra dabigatran e rivaroxaban basandosi sui dati degli studi *Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy* - RE-LY (NL SIF Farmaci in evidenza n. 43 del 15 settembre 2009) e ROCKET-AF. Ad una soglia di \$ 20.000/QALY, dabigatran ha mostrato una probabilità maggiore di risultare un'alternativa costo-efficace. Uno studio basato sui dati RE-LY e su quelli di altri studi, ha riportato che, per un paziente a rischio medio di emorragia maggiore del 3% circa, il costo-efficacia di dabigatran in confronto alla terapia antiplastrinica, dipende dal rischio di ictus. I risultati dello studio *Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin-K Antagonist Treatment* - AVERROES, hanno dimostrato che apixaban è costo-efficace solo con estensione del *follow-up* a 10 anni (costo totale per paziente \$44.232 per apixaban vs \$50.066 per aspirina).

La maggior parte degli studi concordano con il fatto che i pazienti trattati con NOACs hanno un'aspettativa di vita maggiore e QALY più elevato, rispetto ai pazienti trattati con gli AVK. Inoltre, i nuovi anticoagulanti, hanno mostrato un risparmio sulla spesa sanitaria per gli eventi avversi e per il monitoraggio dell'INR, ma un aumento della spesa dovuto al costo farmacologico incrementale per la sopravvivenza più lunga dei pazienti. La decisione di adottare questi nuovi trattamenti farmacologici, dipende anche dalle risorse finanziarie ed economiche di ciascun sistema sanitario. Comunque, le analisi costo-efficacia presentano importanti limiti da prendere in considerazione. Nessuno degli studi valutati, ha confrontato direttamente qualsiasi NOAC con gli altri. I risultati possono essere stati generalizzati in modo errato, poiché i dati sono ristretti principalmente ai pazienti che incontravano i criteri di inclusione per il Paese dove è stato condotto lo studio. La *compliance* dei NOAC, è stata controllata da regolari visite di *follow-up*, ma non è certo se una *compliance* ridotta o il trattamento subottimale con questi farmaci nella pratica quotidiana, possa influenzare la loro efficacia e di conseguenza il loro costo-efficacia.

I NOAC sembrano avere un buon rapporto costo efficacia in confronto a warfarin nella prevenzione dell'ictus in FA, ma in particolar modo questi risultati sono stati osservati nei pazienti a rischio moderato-elevato di ictus associato a FA non valvolare.

Nella *Position Paper della Società Italiana di Farmacologia* a cura di Liberato Berrino, Alessandro Mugelli, Bianca Rocca ed Elena Tremoli sono state discusse le *equivalenze di classe terapeutica nell'area degli anticoagulanti orali*. Gli autori sostengono che i NOAC sono stati sviluppati con l'intento di superare i limiti degli AVK, rappresentati dalla variabilità della risposta a causa delle numerose interazioni con farmaci ed alimenti, dalla necessità di un monitoraggio continuo e dal rischio emorragico, ma è importante sottolineare alcuni limiti emersi durante lo sviluppo clinico e l'esperienza post-marketing dei NOAC: 1- la mancanza di un antidoto specifico in caso di sovradosaggio e/o emorragia; 2- la mancanza di disponibilità o

non-facile accessibilità di test di laboratorio di routine, specifici per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante; 3- alcuni NOAC presentano interazioni con altri farmaci e/o cibo anche se in maniera inferiore agli AVK; 4- la necessità per alcuni NOAC di una doppia somministrazione giornaliera, che potrebbe ridurre la *compliance* terapeutica; 5- infine il costo della terapia con i NOAC risulta essere superiore agli AVK.

Parole chiave: NOAC vs antagonisti della vitamina K, ictus in FA, analisi di costo-efficacia.

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

Riferimenti bibliografici

Kasmeridis C et al. Cost effectiveness of treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on the novel oral anticoagulants. *Pharmacoconomics* 2013; 31:971-80

Valutazione di efficacia e sicurezza della terapia intensiva con statine in pazienti anziani con patologia coronarica. Revisione sistematica e metanalisi

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La malattia coronarica aterosclerotica (MCA) rappresenta un'importante minaccia per la salute dell'uomo. L'incidenza di patologia coronarica risulta fortemente correlata all'aumento dell'età e dei livelli plasmatici di lipidi. È stato dimostrato che l'incidenza di MCA in pazienti di età compresa tra 60-79 anni è di circa tre volte maggiore rispetto alla fascia 40-59 anni e tale incidenza aumenta ulteriormente sopra gli 80 anni. Il trattamento farmacologico con statine è stato largamente utilizzato nella MCA e numerosi studi hanno dimostrato che tali molecole, oltre agli effetti sull'assetto lipidico, migliorano la funzione endoteliale, riducono l'infiammazione, promuovono l'angiogenesi e stabilizzano la placca aterosclerotica, riducendo quindi il rischio di eventi cardiovascolari (CV). Ulteriori studi inoltre hanno dimostrato che l'utilizzo di dosaggi elevati di statine rispetto alle dosi standard determina una maggiore protezione da eventi CV in pazienti ad alto rischio e con MCA stabile, senza significativo aumento degli eventi avversi legati al farmaco. Nella maggior parte dei *trial* di terapia intensiva con statine, tuttavia, non vengono arruolati soggetti anziani e pertanto non si hanno dati di sicurezza su questa fascia di popolazione.

È stata condotta una revisione sistematica ed una metanalisi allo scopo di valutare l'efficacia (riduzione dei livelli lipidici ed efficacia clinica) e la sicurezza di un trattamento con statine in studi che paragonano trattamenti a dosaggi standard rispetto a dosaggi intensivi in pazienti di età ≥ 65 anni con MCA.

Sono stati inclusi nell'indagine i *trial* clinici randomizzati che valutavano l'efficacia e la sicurezza della terapia intensiva con statine confrontata con la terapia standard con statine o placebo in pazienti con MCA di età ≥ 65 anni. Gli *outcome* riportati in tali studi includevano le modifiche dell'assetto lipidico, mortalità, eventi cardiovascolari ed eventi avversi. La ricerca è stata condotta su database elettronici (PUBMED, MEDLINE, EMBASE e CNKI) per i *trial* clinici pubblicati fino al 1 Aprile 2013 utilizzando i seguenti termini: Terapia Intensiva con Statine, Trattamento ad Alte Dosi di Statine, Trattamento Ipolipemizzante Aggressivo, Inibitori dell'HMG-CoA Reduttasi, Malattia Coronarica, Pazienti di Età Avanzata, Anziani. Se ritenuto appropriato, tali termini di ricerca venivano combinati con una strategia di ricerca Cochrane altamente sensitiva per l'identificazione degli studi. Due investigatori indipendenti hanno valutato i titoli e gli *abstract* allo scopo di escludere interamente i lavori non inerenti ed ottenere i testi delle pubblicazioni. I lavori sono stati esaminati attentamente per selezionare gli studi che abbracciavano i criteri di inclusione stabiliti. Gli stessi due revisori hanno utilizzato due punteggi per la valutazione della qualità degli studi clinici selezionati (punteggio di Jadad riveduto e corretto e la valutazione del rischio di errore della Cochrane Collaboration). Il punteggio di Jadad riveduto varia da 1 a 7: per i punti da 1 a 3 si indica bassa qualità dello studio, mentre un punteggio da 4 a 7 indica alta qualità. I due investigatori hanno estrapolato

i dati in maniera indipendente, i parametri ricercati sono stati: dettagli dello studio, metodo di ricerca, caratteristiche dei partecipanti (es. sesso, razza, storia medica), misure di intervento e controllo (es. statina utilizzata, dose, frequenza d'uso), durata del follow-up ed indicatori di outcome (es. modifica dei livelli lipidici, mortalità, eventi cardiovascolari ed eventi avversi). Siccome tutti gli studi inclusi riportavano outcome primari composti, ognuno di questi è stato estratto singolarmente da ogni studio (es. mortalità, arresto cardiaco, infarto del miocardio non fatale, stroke, rivascolarizzazione coronarica). Degli iniziali 382 studi estratti, solo 33 studi sono stati scelti per una valutazione dettagliata e da questi, sono stato infine analizzati 5 trials randomizzati. Questi 5 studi coinvolgevano un totale di 11.132 pazienti (5.626 assegnati al trattamento intensivo con statine e 5.506 al gruppo di controllo). In tutti gli studi il trattamento intensivo con statine consisteva nella somministrazione di 80 mg di atorvastatina e tutti i pazienti degli studi erano di età ≥ 65 anni. Il trattamento intensivo con statine mostrava, come previsto, maggiori vantaggi in termini di riduzione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C), colesterolo totale (TC) e trigliceridi (Tg) se comparato alla terapia non intensiva. Con la terapia intensiva si otteneva una riduzione media del LDL-C che andava dal 55.4% al 32.4% mentre con la terapia standard a normali dosaggi la riduzione andava dal 32.4% al 18.2% mentre si osservava un aumento dei valori di LDL-C nei pazienti che assumevano placebo. La riduzione dei livelli di LDL-C $> 50\%$, raccomandata per i pazienti ad alto rischio dalle Linee Guida del 2011 dell' European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society, si otteneva solo nel trattamento intensivo. Tale trattamento, inoltre, risultava significativamente efficace nel ridurre anche i livelli di TC e Tg rispetto al trattamento standard. I livelli di colesterolo HDL (HDL-C) non differivano, in termini di incremento, tra terapia standard ed intensiva. L'analisi dei 5 studi non mostrava differenze di mortalità tra trattamento intensivo e non intensivo con statine (RR=0.97, 95 % CI, 0.87-1.09, $p=0.65$). Si è evidenziato, tuttavia, poca omogeneità tra i vari trials ($p=0.17>0.1$, $I^2=38\%<50\%$) per cui è stato utilizzato un modello ad effetto fisso per calcolare i dato. Tre trials riportavano decessi cardiaci, ma non si sono evidenziate differenze tra i due gruppi di trattamento (473 decessi cardiaci su 8.459 pazienti: RR=0.95, 95%CI, 0.80-1.13, $p=0.57$) e poca eterogeneità ($p=0.27>0.1$, $I^2=23\%<50\%$). Tre studi riportavano arresti cardiaci ma senza eterogeneità tra di essi ($p=0.72>0.1$, $I^2=0\%$). La metanalisi non ha mostrato differenze in termini di prevenzione di morti cardiache tra terapia intensiva e non intensiva (RR=1.09, 95 % CI, 0.56-2.11, $p=0.81>0.05$). Sebbene lo studio Korean 2009 fosse l'unico a mostrare una protezione significativa verso l' infarto del miocardio non fatale nei pazienti trattati con terapia intensiva, nell'intera metanalisi si notava comunque una notevole riduzione di infarto del miocardio non fatale (RR=0.78, 95 % CI, 0.65-0.94, $p=0.008<0.05$). Tali risultati derivanti da 4 studi permettevano di affermare che la terapia intensiva con statine era associata ad una riduzione media del 22% del rischio di infarto non fatale. Quando confrontata con trattamento non intensivo, la terapia intensiva era associata a riduzione significativa del rischio di stroke (RR=0.72, 95 % CI, 0.56, 0.94, $p=0.02<0.05$) con poca eterogeneità ($p=0.33>0.1$, $I^2=13\%<50\%$). L'analisi condotta su due studi ha dimostrato che la terapia intensiva determinava un minor rischio di rivascolarizzazione (RR=0.69, 95 % CI, 0.52, 0.90, $p=0.007<0.05$) senza eterogeneità ($p=0.79>0.1$, $I^2=0\%$). La terapia intensiva con statine era associata ad un maggiore percentuale di interruzione di trattamento a causa di eventi avversi rispetto al trattamento non intensivo (10.9% vs. 7.0%). Sebbene miopatia, rabdomiolisi e alterazioni della funzione epatica siano eventi avversi comuni associati al trattamento con statine, nella metanalisi sono stati osservati solo 13 casi di miopatia, rabdomiolisi e valori di creatina chinasi >10 volte i limiti della norma. L'incidenza di anomalie epatiche (livelli di transaminasi AST e ALT > 3 volte i limiti della norma) è risultata più elevata nel trattamento intensivo con statine rispetto alla terapia non intensiva, ma non significativamente, la differenza tra le due incidenze era solo dell'1.7 %.

Il trattamento intensivo con statine in pazienti di età > 65 anni possiede effetti superiori in termini di riduzione dei livelli lipidici, prevenzione di infarto del miocardio non fatale, stroke e rivascolarizzazione coronarica rispetto al trattamento non intensivo, risultando associato ad un basso incremento di eventi avversi. Questa analisi supporta l'utilizzo di un trattamento intensivo con statine in pazienti di età ≥ 65 anni con malattia coronarica aterosclerotica.

Parole chiave: trattamento intensivo con statine, malattia coronarica, revisione sistematica, metanalisi.

Riferimento bibliografico:

Y. L. Yan et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* (2013) 69:2001-2009

Uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in gravidanza e rischio di autismo

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Alcuni studi hanno sollevato il dubbio di un'associazione tra l'utilizzo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) durante la gravidanza e un aumentato rischio di disordini dello spettro autistico nei figli. Infatti, è noto che gli SSRI passano la barriera placentare e che, almeno in modelli animali, la serotonina partecipa al rimodellamento del cervello in maturazione. Inoltre, uno studio recente (Croen LA et al. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1104-12), effettuato su 298 pazienti con autismo, ha dimostrato un raddoppio del rischio di autismo in nati da donne trattate con SSRI.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare, tramite uno studio sui registri nazionali danesi, se esiste un'associazione tra l'utilizzo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) durante la gravidanza e il rischio di disordini dello spettro autistico nei figli.

Sono stati utilizzati i dati presenti in una banca dati nazionale dei neonati a partire dal 1 gennaio 1996 fino al 31 dicembre 2005. In questo registro sono annotati i nomi dei genitori, la data di nascita, l'eventuale parto gemellare o plurigemellare, l'età gestazionale alla nascita, lo stato vitale e altre caratteristiche fisiche del neonato. Nel registro, l'età gestazionale è calcolata sulla base della data dell'ultima mestruazione riportata dalla donna. Lo studio ha preso in considerazione solo i nati con età gestazionale nota e con gravidanza non gemellare. Dal registro nazionale dei pazienti sono state ottenute informazioni su un certo numero di condizioni genetiche (sindrome dell'X fragile, sclerosi tuberosa, sindrome di Angelman, sindrome di Down, sindrome di Di George, neurofibromatosi e sindrome di Prader-Willi) e sulla presenza della sindrome da rosolia congenita. Queste sono tutte condizioni associate ad un aumentato rischio di autismo e dunque i neonati con ciascuna di queste condizioni sono stati esclusi dallo studio.

L'utilizzo da parte della madre di SSRI in gravidanza è stato valutato tramite il registro nazionale delle prescrizioni. Lo studio ha considerato le prescrizioni di SSRI (codice ATC N06AB) da 2 anni prima dell'inizio della gravidanza fino al parto. La data della prima prescrizione è stata considerata come inizio del trattamento. Le informazioni sulla diagnosi di spettro autistico sono state ottenute dal registro psichiatrico centrale danese. Per la codifica è stato utilizzata la revisione numero 10 della classificazione internazionale delle malattie (ICD-10). I disordini dello spettro autistico sono stati classificati in 2 gruppi: disordine autistico (F84.0) e altri disordini dello spettro autistico (F84.1, F84.5, F84.8 e F84.9).

I possibili fattori confondenti sono stati scelti a priori: tra questi, l'età della madre, la sua residenza, l'abitudine al fumo, il livello di educazione e lo stato socio-economico della madre, la salute psichiatrica della madre e altri farmaci assunti dalla madre.

Nel periodo indicato, in Danimarca sono stati registrati 658755 neonati nati vivi, nello studio sono stati tuttavia inclusi 626875 neonati, dopo aver escluso i parti gemellari e plurigemellari (26526), i nati con età gestazionale non nota (4016) e i nati con alterazioni genetiche o rosolia congenita (1338). Inoltre, non sono stati valutabili 15000 bambini che sono emigrati, 3157 che sono morti e 387 che sono scomparsi dai registri per motivi non noti. In definitiva, lo studio ha considerato poco più di 600000 bambini.

Le madri che hanno fatto uso di SSRI sono risultate 6068 (1%). Il numero di parti e l'età materna sono risultati simili nel gruppo di donne che hanno assunto SSRI rispetto al gruppo che non ha assunto SSRI. Le donne che hanno assunto SSRI avevano un livello di educazione e un livello socio-economico leggermente inferiore; risultavano, inoltre, assumere più frequentemente altri farmaci, avere più frequentemente co-morbidità psichiatriche e fumare di più. Sono stati osservati 3892 casi di spettro autistico (1603 casi di autismo e 2289 casi di

spettro autistico diversi dall'autismo), con un'incidenza di 77 su 100000 anni/persona. La diagnosi di spettro autistico è stata fatta ad una età media di 5,6 anni (interquartile 4,1-7,5).

Per quanto riguarda i fattori confondenti, la tabella 1 del lavoro mostra come l'uso di SSRI sia associato non solo alla diagnosi di depressione (13,8% della popolazione che utilizza SSRI rispetto allo 0,4%) ma anche ad altre diagnosi psichiatriche tra cui la schizofrenia (1,6% vs 0,1%), altri disordini psicotici (1,7% vs 0,1%), disordini nevrotici, correlati allo stress o psicosomatici (19,7% vs 1,5%), disordini di personalità e comportamento (11,8% vs 0,7%), disordini alimentari (3,2% vs 0,3%), abuso di sostanze (3,0% vs 0,2%). A proposito delle percentuali sopra riportate occorre sottolineare che nello studio sono state riportate solo le diagnosi effettuate da unità psichiatriche e non quelle effettuate dal medico di base. Viene inoltre suggerita una forte associazione tra uso di SSRI e uso di altri farmaci, tra cui altri antidepressivi (7,2% vs 0,2%), agenti antipsicotici (5,6% vs 0,1%), stabilizzanti dell'umore (1,5% vs 0,3%) e teratogeni di classe D (1,0% vs 0,2%).

I risultati dimostrano anche come il rischio di spettro autistico sia fortemente associato a patologie psichiatriche della madre inclusa la schizofrenia (RR 3,56; 95% CI 2,14-5,90), altri disordini psicotici (RR 1,88; 95% CI 0,89-3,94), depressione (RR 1,82; 95% CI 1,32-2,52), disordini nevrotici, correlati allo stress o psicosomatici (RR 1,78; 95% CI 1,47-2,15), disordini di personalità e comportamento (RR 2,31; 95% CI 1,82-2,95), disordini alimentari (RR 2,10; 95% CI 1,46-3,25), abuso di sostanze (RR 1,79; 95% CI 1,06-3,02). Inoltre, c'è associazione anche con l'utilizzo di farmaci, quali altri antidepressivi (RR 1,55; 95% CI 0,90-2,66), agenti antipsicotici (RR 2,07; 95% CI 1,25-3,44), stabilizzanti dell'umore (RR 2,24; 95% CI 1,49-3,38) e teratogeni di classe D (RR 1,68; 95% CI 1,42-2,00). Gli autori sostengono che questa forte associazione tra incidenza del disordine dello spettro autistico, diagnosi psichiatriche materne e farmaci assunti dalla madre differenti dagli SSRI sia importante per valutare il rapporto tra rischio di autismo e assunzione di SSRI da parte della madre. Infatti, le madri a cui vengono prescritti gli SSRI hanno più frequentemente altri disturbi psichiatrici e assumono più frequentemente altri farmaci.

Durante i 42400 anni/persona di follow-up, sono stati identificati 52 casi di disordine di spettro autistico nei neonati da donne che avevano assunto SSRI durante la gravidanza (incidenza 122,6 per 100000 anni/persona). Comparando questo dato all'incidenza nelle donne che non hanno assunto SSRI, RR è uguale a 1,62 (CI 1,23-2,13). Quando il dato è stato corretto con tutti i fattori di confondimento presi in esame dagli autori, RR è risultato uguale a 1,20 (CI 0,90-1,61) e, dunque, non significativo.

Le donne che hanno assunto SSRI sono state ulteriormente suddivise in 3 gruppi: quelle che hanno assunto SSRI per tutta la gravidanza e nei 2 anni precedenti, quelle che hanno assunto SSRI solo per tutta la gravidanza, quelle che hanno assunto SSRI solo nel primo trimestre di gravidanza. I rischi relativi corretti per questi tre gruppi di donne sono stati 1,08 (CI 0,74-1,58), 1,40 (CI 0,92-2,13) e 1,35 (CI 0,97-1,87). Questi dati devono essere paragonati al rischio relativo dei nati da donne che hanno assunto SSRI da 2 anni prima della gravidanza fino a 6 mesi prima della gravidanza (ma non durante la gravidanza). Il rischio relativo corretto per i figli di queste donne è uguale a 1,46 (CI 1,17-1,81).

Questo studio ha preso in considerazione una popolazione decisamente più numerosa rispetto ad altri studi che avevano dimostrato una correlazione tra uso di SSRI in gravidanza e aumento del rischio di spettro autistico nei figli. D'altra parte lo studio presenta una serie di limiti: 1) il numero delle donne alle quali sono stati prescritti SSRI è solo lo 0,97%, mentre negli Stati Uniti è stata stimata una prevalenza d'uso nella stessa popolazione del 5,6%; 2) lo studio ha assunto che la data della prescrizione coincida con l'inizio dell'assunzione del farmaco; 3) la prevalenza del disordine di spettro autistico in questo lavoro è dello 0,62%, mentre in uno studio americano tale prevalenza è del 1,14%. Riguardo all'ultimo punto occorre rilevare che l'analisi dello stato di salute dei figli è terminato al compimento dei 10 anni o, comunque, il primo gennaio 2010 e quindi è possibile che alcuni bambini si siano ammalati dopo tale data.

Un problema che può introdurre un ulteriore bias è che normalmente i primi sintomi sono notati molto prima della formalizzazione della diagnosi e, nel caso si ritenga che gli SSRI assunti dalla madre siano un fattore di rischio per lo sviluppo dello spettro autistico, è possibile che la diagnosi venga accelerata nel caso in cui la madre abbia assunto SSRI.

Infine, il problema più grosso nella valutazione degli effetti di un farmaco in questo tipo di studi è la distinzione tra gli effetti del farmaco e gli effetti della malattia per la quale il farmaco

è prescritto. Questo studio ha cercato di distinguere questi due effetti valutando il rischio dell'assunzione degli SSRI durante la gravidanza e quello dell'assunzione degli SSRI prima della gravidanza. La dimostrazione che il rischio aumenta, per quanto in modo non significativo, in entrambi i gruppi suggerirebbe che l'eventuale aumentato rischio di autismo nei figli di donne depresse è da attribuirsi più alla depressione che alla assunzione di SSRI.

Lo studio non rileva un'associazione significativa tra l'uso di SSRI durante la gravidanza e la presenza di disordini dello spettro autistico nei figli. D'altra parte, lo studio non è in grado di escludere un rischio relativo inferiore a 1,61 e quindi tale presunta associazione richiede ulteriori studi.

Parole chiave: SSRI, disturbi dello spettro autistico, gravidanza

Riferimenti bibliografici

Hviid A et al. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during Pregnancy and Risk of Autism. *N Engl J Med* 2013;369:2406-15.

La terapia sostitutiva con testosterone migliora i parametri metabolici in uomini ipogonadici con diabete di tipo 2 ma non in quelli affetti contemporaneamente da depressione: studio BLAST

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

L'ipogonadismo maschile è un problema crescente nella popolazione anziana: alcuni autori riportano una prevalenza di 3,2% nella fascia d'età 60-69 anni e di 5,1% a 70-79 anni. I tre sintomi più comunemente deputati alla carenza di testosterone (T) sono disfunzione erettile (ED), assenza di erezioni mattutine e riduzione del desiderio sessuale. È stata dimostrata un'associazione della condizione con diabete di tipo 2, sindrome metabolica e patologie cardiovascolari, indipendentemente dall'obesità. Le attuali linee guida raccomandano la misurazione dei livelli di testosterone ai pazienti con diabete di tipo 2, incoraggiando la prescrizione precoce di una terapia sostitutiva (TRT) in caso di ED, in particolare in caso di testosterone totale (TT) ≤ 8 nmol/L, vista la scarsa risposta agli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5I) e l'effetto positivo sul desiderio sessuale. Inoltre suggeriscono un periodo di 3-6 mesi di trattamento negli uomini sintomatici con concentrazioni di 8-12 nmol/L di TT o 180-250 pmol/L di testosterone libero (FT). Numerosi studi hanno dimostrato che la TRT nell'ipogonadismo maschile associato o meno a diabete tipo 2 determina il miglioramento di vari parametri metabolici tra cui insulino resistenza (IR), circonferenza vita (WC), colesterolo totale (TC), emoglobina glicata (HbA1c) e glicemia a digiuno.

Lo scopo è valutare i cambiamenti metabolici in una popolazione maschile affetta da diabete di tipo 2 che assume testosterone undecanoato (TU) a lunga durata d'azione.

Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su una popolazione di diabetici di tipo 2, della durata di 30 settimane, seguito da una fase in aperto di 52 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TU a lunga durata d'azione 1g i.m. alle settimane 0, 6 e 18, o il corrispettivo placebo. Lo studio si è svolto in diverse città del Regno Unito (Birmingham, Lichfield, Atherstone, Sutton Coldfield, Tamworth, da cui l'acronimo BLAST), tra settembre 2008 e giugno 2012. Per individuare i pazienti arruolabili sono stati utilizzati i registri del diabete di tipo 2 dei Medici di Medicina Generale. I criteri di inclusione erano: età 18-80 anni; diabete di tipo 2; capacità di dare il consenso informato; TT al basale 8,1-12 nmol/L o FT 0,181-0,25 nmol/L (gruppo lieve), TT $\leq 8,0$ nmol/L o FT $\leq 0,18$ nmol/L (gruppo grave), valutati come media di due misurazioni a distanza di almeno 2 settimane in orario 8-11 a.m.; sintomi di ipogonadismo definiti dall'*Ageing Male Symptom (AMS)**. Sono stati esclusi i pazienti fragili, con comorbidità gravi, storia precedente di TRT, neoplasia prostatica, mammaria o epatica, esame rettale anomalo, sintomi gravi di ipertrofia prostatica o antigene prostata-specifico (PSA) >4 mcg/L (a meno che non fosse dovuto a ipertrofia prostatica benigna ben controllata e recentemente fosse stata

esclusa la malignità), ematocrito $\geq 55\%$. La terapia anticoagulante non era consentita ed i medici curanti dovevano, se possibile, evitare modifiche nella terapia antidiabetica, antipertensiva e ipolipemizzante durante le 30 settimane di studio in doppio cieco. Alla prima somministrazione di TU, ai pazienti sono stati forniti consigli riguardanti dieta ed esercizio fisico. L'endpoint primario di efficacia era la variazione dell'HbA1c rispetto al basale. All'inizio dello studio e alle settimane 6, 18 e 30 sono stati somministrati tre questionari: AMS, *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *International Index of Erectile Function* (IIEF)**. Inoltre sono stati misurati peso, altezza, circonferenza addominale (*waist circumference*, WC), calcolato il BMI e raccolti campioni ematici per la valutazione di testosterone totale, SHBG, testosterone libero, PSA, HbA1c, glicemia a digiuno, lipemia, incluso colesterolo LDL e HDL, ed ematocrito. I campioni sierici dei pazienti gravemente ipogonadici venivano congelati per la valutazione al basale e alla settimana 30 dell'*homeostatic model of IR* (HOMA-IR)[§], predittore indipendente di rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2; solo in questi pazienti sono stati misurati insulineremia, C-peptide e proteina C reattiva (CRP) altamente selettiva. Dal 2011 è stato possibile calcolare anche l'HOMA-B e l'HOMA-S.

I risultati delle analisi statistiche sono stati aggiustati per i seguenti fattori al basale: HbA1c ($>7,5\%$, $\leq 7,5\%$), età (≥ 60 , ≤ 59 anni), gravità dell'ipogonadismo (TT <8 , ≥ 8) e depressione (HADS ≥ 11 , <11), visto il potenziale impatto di queste variabili sull'*outcome*.

Dei 199 pazienti che hanno iniziato lo studio, 190 hanno portato a termine la fase in doppio cieco, 92 nel gruppo TU e 98 nel gruppo placebo; fra questi, 106 hanno accettato di proseguire in aperto. L'età media era 61,6 anni \pm 9,9 (*range* 33-83), il BMI medio era 32,7 \pm 5,8 (23-64). I pazienti in trattamento attivo pesavano in media 2,8 Kg più del gruppo placebo (102,3 \pm 20 [68-186] vs 99,5 \pm 18 [69-150]) e avevano una WC $>$ di 2,5 cm (115,1 \pm 13,1 [93-155] vs 112,6 \pm 13,3 [87-152]). Non c'erano differenze significative tra i due gruppi nel punteggio HADS al basale: il tasso complessivo di depressione era 31% (n=62) e di ansia 18% (n=36), determinati da un punteggio ≥ 11 nelle due rispettive sottoscale. Una storia precedente o corrente di depressione era presente nel 16% dei pazienti (n=32) e il 12,5% (n=25) era in trattamento, o lo era stato negli ultimi 6 mesi, con un farmaco antidepressivo. Centocinquanta pazienti assumevano antidiabetici orali (132 metformina, 47 glicazide, 6 pioglitazone, 3 sitagliptin, 1 tolbutamide), 45 insulina, 1 exenatide, 28 erano controllati solo con la dieta. Il 76,4% assumeva statine, 53% ACE-inibitori, 20,5% sartani, 23% bloccanti dei canali del calcio, 14,7% beta-bloccanti, 9% nitrati. Il TT medio al basale era 9,1 \pm 3,5 nmol/L (0,0-21,4) e il FT 184,4 \pm 60,4 pmol/L (0,2-340,0), senza significative differenze tra i due gruppi. Nel gruppo TU c'era un numero inferiore di uomini con ipogonadismo grave (36,1% vs 48,0%). La prevalenza complessiva di ED era 83,6% (n=169), valutato da un punteggio IIEF ≤ 25 , e il 18,6% dei pazienti (n=35) assumeva un PDE5I. Gli uomini di età ≥ 60 anni erano significativamente meno obesi di quelli ≤ 59 (peso 98,6 vs 110,1 Kg; BMI 32,0 vs 35,4 Kg/m²; WC 113,8 vs 117,8 cm); inoltre, al basale, avevano punteggi inferiori nella scala della depressione (7,10 vs 8,60), maggiore TT (9,21 vs 8,84), ma minore FT (172,7 vs 204,8).

Nella coorte complessiva, le concentrazioni minime (C_{min}) di TT allo stato stazionario sono aumentate da 9,18 a 11,21 nmol/L a 30 settimane (P=0,001) e a 13,97 nmol/L a 82 settimane (P=0,001). Negli uomini ≥ 60 anni il TT è aumentato da 9,35 a 11,57 nmol/L (P<0,001) ma in quelli ≤ 59 da 8,5 a 9,58 (P=0,16). Il FT da 187,7 a 235,3 pmol/L a 30 settimane (P<0,001) e 329,7 pmol/L dopo 82 settimane. Nel gruppo con ipogonadismo grave, la C_{min} è aumentata da 7,34 a 9,93 a 30 settimane e nel gruppo con ipogonadismo moderato da 10,46 a 11,94.

È stata osservata una riduzione significativa nell'HbA1c media nel gruppo con trattamento attivo (da 7,74 \pm 1,31% a 7,50 \pm 1,30%) in 6 settimane (p=0,007), mantenuta a 7,49 \pm 1,26% a 18 settimane (P=0,007) e, nel gruppo con ipogonadismo lieve, a 30 settimane (P=0,029). Al termine della fase in aperto, la riduzione complessiva era 0,42% (P=0,009). I miglioramenti più marcati sono stati osservati nei pazienti con scarso controllo metabolico (HbA1c basale $\geq 7,5\%$, n=83), nei quali la riduzione era 0,41% a 6 settimane, mantenuta a 30 settimane e dopo 52 settimane in aperto la riduzione totale media era di 0,92%. Nel gruppo placebo, è stata osservata una riduzione solo inizialmente, probabilmente dovuta all'osservanza dei consigli riguardanti dieta ed esercizio fisico; a 30 settimane il parametro era aumentato di 0,07%. Nella coorte affetta da depressione, la riduzione di HbA1c non era significativa a 18 settimane (p=0,15 vs 0,045 nei non depressi). Nel braccio attivo, al basale il 48,9% dei pazienti aveva HbA1c $\leq 7,5\%$, aumentato a 53,3% a 30 settimane. Nel braccio placebo, il tasso è sceso dal 55,3% al 49,5%, il che significa che un ulteriore 10,2% dei

pazienti trattati con il farmaco vs placebo aveva raggiunto l'obiettivo. C'era un *trend* di miglioramento di HOMA-IR e insulinemia con TU nella fase in cieco, che ha raggiunto la significatività solo nella coorte con diagnosi di depressione. L'HOMA-IR è diminuito da 3,52 a 2,48 dall'inizio alla fine dello studio. I miglioramenti della sensibilità all'insulina erano marcati vs placebo (HOMA-S da 35% a 48% a 30 settimane e 77% dopo 82 settimane). Malgrado l'elevato utilizzo di statine, è stata osservata una riduzione significativa del TC (in media -0,25 mmol/L) a 6 settimane ($P < 0,001$), mantenuta fino al termine dello studio (-0,19 mmol/L, $p = 0,035$). Al basale, il 44,9% del gruppo TU raggiungeva il *target* terapeutico ≤ 4 mmol/L; la percentuale è aumentata a 57,6% dopo 18 settimane. Nel braccio placebo, l'incremento è stato lieve (da 47,6% a 50,5%) con un effetto del trattamento del 9,8%. Le variazioni di LDL, trigliceridi, HDL, C-peptide e PCR altamente selettiva non erano significative. Per quanto riguarda i parametri antropometrici, a 30 settimane, nell'intera coorte era variata significativamente solo la WC (attivo -2,3 vs placebo -0,6 cm, $p = 0,023$), mentre nei pazienti con HADS < 11 ($n = 151$), si erano ridotti peso (-1,3 vs +0,3 Kg, $p = 0,038$), BMI (-0,5 vs -0, $p = 0,021$) e WC (-2,5 vs -0,2 cm, $p = 0,021$). Dopo 52 settimane in aperto ($n = 106$), tutti e i tre parametri si erano ridotti significativamente ($p = 0,016$, $p = 0,019$ e $p < 0,001$ rispettivamente). Non sono stati osservati miglioramenti negli uomini con diagnosi di depressione. Il gruppo con ipogonadismo lieve ha mostrato riduzione di peso (- 1,6 Kg), BMI (- 0,54 Kg/m²) e WC (- 3,57 cm), mentre in quello grave solo la WC calava significativamente (- 1,9 cm). La terapia con TU apportava un miglioramento clinicamente significativo in tutti i domini dell'IIEF a 6, 18, 30 ($P = 0,005$) e 82 settimane ($P = 0,003$) con +4,76 punti dal basale (+9,57 per i pazienti che assumevano PDE5I). Ancora una volta, negli uomini con diagnosi di depressione la differenza tra TU e placebo era sfumata. In seguito alla fase in aperto, c'erano miglioramenti significativi in AMS ($P = 0,001$), depressione ($P = 0,001$) e ansia ($P = 0,005$). Il trattamento ha "sicuramente migliorato" lo stato di salute per il 12,4% ($n = 11$) vs l'1,1% ($n = 1$) dei pazienti, "probabilmente migliorato" per il 32,6% ($n = 29$) vs il 16,3% ($n = 15$, $P < 0,001$). Al termine della fase in aperto, il 70% dei pazienti percepiva un miglioramento dello stato di salute dovuto al trattamento, il 37% un netto miglioramento. Negli uomini con HADS ≥ 11 ($n = 48$), solo l'HOMA-IR era migliorato a 30 settimane con TU vs placebo ($n = 23$, $p = 0,037$). Nella coorte non depressa, l'HbA1c era diminuita significativamente a 6 e 18 settimane ma non a 30, mentre peso, BMI, WC e TC erano tutti migliorati. Paradossalmente, l'HOMA-IR era lievemente superiore vs placebo ($P = 0,037$, $n = 47$). Il PSA medio al basale era 2,14 nel gruppo lieve e 1,16 nel gruppo grave; solo in quest'ultimo è aumentato vs placebo a 6 e 18 settimane ma non in seguito. I lievi incrementi dell'ematocrito osservati non erano clinicamente rilevanti. Tra gli eventi avversi gravi si sono verificati: due neoplasie intestinali (un paziente per gruppo), una morte per setticemia postoperatoria, una neoplasia prostatica (entrambe nel placebo), un infarto miocardico acuto e un incremento dell'ematocrito che ha richiesto flebotomia. Nel gruppo in TU si sono verificati 116 eventi avversi di cui 19 possibilmente correlati a trattamento e solo 2 sicuramente correlati (dolore per l'iniezione). Nel gruppo placebo, si sono verificati 129 eventi avversi, 31 possibilmente correlati a trattamento e 3 sicuramente (dolore per l'iniezione). Nonostante l'82,6% dei pazienti nel gruppo placebo e il 46% nel TU non avessero riportato alcun beneficio dalla prima fase, rispettivamente il 52% e il 48% hanno accettato di proseguire in aperto. La gravità dell'ipogonadismo è stato il fattore più influente sulla decisione. Infatti, il numero di pazienti affetti dalla forma grave della malattia è passato dal 33% all'inizio dello studio al 54% della fase in aperto. Lo schema terapeutico usato in questo studio ha determinato piccoli incrementi della C_{min} durante la fase in cieco e i marcati benefici osservati nella fase in aperto sono probabilmente dovuti alle concentrazioni più elevate (14-15 nmol/L) raggiunte con 4-5 ulteriori iniezioni. I pazienti marcatamente obesi, avrebbero bisogno di intervalli più brevi tra una somministrazione e l'altra per raggiungere il *range* terapeutico ideale. Il trattamento con TU ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c a 6 e 18 settimane dall'inizio della terapia e dopo 52 settimane in aperto, soprattutto in pazienti con scarso controllo metabolico al basale e in quelli con ipogonadismo più lieve, probabilmente correlato al raggiungimento di adeguate concentrazioni terapeutiche entro 30 settimane. I miglioramenti di IR, sensibilità insulinica, BMI, peso, WC sono proseguiti fino a 82 settimane. I benefici erano maggiori in uomini > 60 anni, meno obesi e non depressi.

La terapia sostitutiva con testosterone undecanoato ha migliorato significativamente l'emoglobina glicata, il colesterolo totale e la circonferenza vita in uomini affetti da diabete di

tipo 2. I miglioramenti erano meno marcati in pazienti con diagnosi di depressione al basale, e la risposta terapeutica era correlata al raggiungimento di adeguate concentrazioni plasmatiche del farmaco. I 3-6 mesi di terapia di prova indicati dalle attuali linee guida potrebbero non essere sufficienti a raggiungere la risposta massimale. Infine, i pazienti hanno riportato miglioramenti significativi nello stato di salute generale.

Parole chiave: testosterone; diabete tipo 2; depressione; RCT.

Conflitti di interesse: uno degli autori collabora con Aziende Farmaceutiche.

Riferimento bibliografico: Hackett G et al. Testosterone Replacement Therapy Improves Metabolic Parameters in Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes but Not in Men with Coexisting Depression: The BLAST Study. J Sex Med 2013 Dec 6. doi: 10.1111/jsm.12404. [Epub ahead of print]

Note

* **AMS:** questionario per la valutazione della sintomatologia correlata a ipogonadismo. Comprende 17 domande che indagano i disturbi della sfera psicologica, somatica e sessuale. Per ogni domanda il paziente fornisce una risposta numerica da 1 (sintomo assente) a 5 (sintomo molto grave). La valutazione si ottiene dalla somma dei punteggi delle 17 risposte. Sintomi assenti 17-26 punti, lievi 27-36, moderati 37-49, gravi ≥ 50 .

****HADS:** scala a 14 item, 7 dei quali per la valutazione dell'ansia e 7 della depressione. Ogni risposta può avere un punteggio da 0 a 3. Punteggi totali ≥ 11 in uno dei due domini sono indicativi di ansia o depressione, 8-10 di stati borderline.

IIEF: questionario costituito da 15 domande, usato per valutare tutte le fasi della funzione sessuale (erezione, soddisfazione nel rapporto sessuale, funzione orgasmica, desiderio sessuale e soddisfazione in generale), nelle 4 settimane precedenti. La funzione erettile viene esplorata con le domande 1, 2, 3, 4, 5 e 15 con un punteggio totale che va da 1 a 30: la disfunzione erettile può essere classificata in grave (punteggio 6-10), moderata (11-16), lieve (17-25) e assente (26-30).

§**HOMA-IR:** metodo utilizzato per quantificare la resistenza insulinica. $HOMA-IR = (\text{glicemia [mmol/L]} \times \text{insulinemia [mU/L]}) / 22,5$. Il soggetto deve essere a digiuno da almeno 8 ore. Valore di riferimento per soggetti non insulinici resistenti $< 2,5$.

HOMA-B: l'indice riporta la funzionalità delle cellule beta del pancreas $(20 \times \text{insulinemia [mU/L]}) / (\text{glicemia [mmol/L]} - 3,5) \%$.

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
ISSN 2282-474X

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. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi 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.