



Newsletter numero 141 del 15.03.2014

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

- Un approccio cost-saving al trattamento antiretrovirale può coprire le spese per i nuovi pazienti trattamenti più precoci
- Effetti terapeutici della cladribina per via orale sul tempo di evoluzione in sclerosi multipla in pazienti con un primo evento demielinizzante (ORACLE MS): risultati di uno studio clinico randomizzato di fase 3
- Aumentato rischio di infarto del miocardio non fatale in maschi conseguente alla prescrizione di testosterone
- Gare d'appalto regionali sui biosimilari in Italia: un'analisi empirica dei prezzi aggiudicati
- Trattamento farmacologico dell'epilessia nell'adulto
- Efficacia e sicurezza di una strategia invasiva precoce dopo fibrinolisi, stratificata in base all'uso di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa durante l'intervento coronarico percutaneo: un sottogruppo di analisi pre-specificato dello studio TRANSFER-AMI
- Valutazione dell'incidenza di condilomi in rapporto al numero di dosi di vaccino quadrivalente per il papilloma virus umano

Un approccio coast-saving al trattamento antiretrovirale può coprire le spese per i nuovi pazienti trattamenti più precoci

A cura del Dott. Fausto Chiazza

L'adozione diffusa nella pratica clinica della terapia di combinazione antiretrovirale (combination antiretroviral therapy cART) ha prodotto un sostanziale aumento della sopravvivenza dei pazienti infetti da HIV. Una più lunga sopravvivenza comporta spese maggiori sia per il singolo paziente che per l'intera popolazione trattata; a questo fattore di aumento di spesa si è aggiunto l'incremento del costo dei farmaci antiretrovirali (ARV), che è calcolato intorno al 70% dell'intero budget. Importanti evidenze scientifiche, che hanno portato all'aggiornamento di diverse linee guida, indicano che la precocità del trattamento può ridurre la morbilità e mortalità AIDS-dipendente, e ridurre il rischio di trasmissione sessuale, con un potenziale impatto sul futuro decorso dell'epidemia.

Una serie di strategie terapeutiche, che comprendono la coformulazione in una singola compressa (single tablet regimen STR) di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e una monoterapia con inibitori della proteasi/ritonavir-boosted (PI/r) sono state proposte per tagliare l'aumento dei costi del trattamento pur mantenendo il beneficio individuale.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare gli andamenti dei costi a breve/medio termine, in risposta all'evoluzione nella cura dell'HIV, così da fornire dati utili per i responsabili delle politiche sanitarie per ottimizzare l'allocazione delle scarse risorse per la gestione dell'HIV.

Si è sviluppato ed utilizzato un modello matematico deterministico, implementato in Microsoft Office Excel 2007, che è stato calibrato con i dati epidemiologici della regione Lazio nel periodo 2007-2010. Il modello è stato strutturato in tre stadi (non diagnosticato, naive, trattato) per simulare le fasi del percorso terapeutico dei pazienti, e sono associati a diversi livelli di spesa. Il numero di individui in cura per l'HIV e la loro distribuzione per genere ed età è stato fornito dai Centri per le Malattie Infettive del Lazio, mentre il Sistema di Sorveglianza del Lazio ed uno studio multicentrico regionale hanno fornito il numero delle nuove diagnosi per gli anni 2007-2010 e la loro distribuzione in funzione della conta di CD4. Per quanto riguarda i costi, sono stati considerati quelli legati alla degenza ospedaliera, e quelli dei farmaci ARV e non-ARV.

Basandosi sullo scenario attuale, il costo totale del trattamento della popolazione HIV del Lazio è stato stimato crescere nel periodo 2012-2016 ad un tasso annuo del 5,0% (da 125.9 a 160.5 milioni €) come risultato dell'aumento del numero di sieropositivi diagnosticati e del costo per la diagnosi stessa. Il previsto aumento della percentuale annua di soggetti naive che iniziano la cART, conseguente all'ampliamento dei criteri del suo utilizzo (dal 45.4% al 65.3%), ha determinato un aumento del 2.3% del costo annuo nel periodo studiato (da 147.0 a 150.3 milioni €).

Nonostante i minori costi, i regimi basati su NNRTI hanno dimostrato un'efficacia simile a quella dei trattamenti PI/r come farmaci di prima scelta nella cART. Sulla base di studi svolti in Germania e nel Regno Unito, è stata simulata una semplificazione della terapia, ovvero il passaggio alla terapia STR o alla monoterapia PI/r, nel 20%-40% dei soggetti, con un risparmio compreso rispettivamente tra 0.4-0.7% e tra 0.6-1.3%. Con l'utilizzo di ARV a brevetto scaduto o in scadenza (nevirapina, lamivudina/zidovudina, efavirenz, abacavir, lopinavir/ritonavir, emtricitabine) e stimando una riduzione del prezzo nel passaggio alla forma generica tra il 30% ed il 70%, si avrebbe un sostanziale risparmio. In particolare è stato valutato che la riduzione sul costo annuale nel periodo 2012-2016 potrebbe essere compresa tra 0.6%(0.9 milioni di €) ed 6.1% (9 milioni di €) (0.9% - 8.6% se si considera solo il costo degli ARV). È stato simulato, infine, uno scenario di combinazione degli aspetti precedenti (inizio della terapia allo stadio naive, semplificazione del trattamento e passaggio ai generici); nonostante l'aumento dei costi del 2.3% attribuibile al precoce inizio della terapia cART, il risparmio complessivo annuale sarebbe stimato al 3.1% (4.6 milioni di €) rispetto al costo attuale.

Il tasso di crescita previsto dei costi nel periodo studiato è stato trainato soprattutto dalla crescita del numero sieropositivi.

Inoltre, l'impatto aggiuntivo correlato al trattamento cART anche in stadi iniziali della malattia, potrebbe essere più che compensato da strategie terapeutiche di risparmio dei costi e, soprattutto, dall'introduzione di farmaci antiretrovirali generici. I risparmi conseguenti a queste misure potrebbero finanziare l'aumento dei costi dipendente non solo dalla precocità dell'intervento, ma anche alla crescita inerziale del numero di pazienti che necessitano di questo trattamento.

Parole chiave: terapia antiretrovirale, costi di assistenza sanitaria, modello matematico

Conflitto di interessi: nessuno

Riferimenti bibliografici

Angeletti C. et al, Antiretroviral treatment-based cost saving interventions may offset expenses for new patients and earlier treatment start. HIV Med. 2014 Mar;15(3).

Effetti terapeutici della cladribina per via orale sul tempo di evoluzione in sclerosi multipla in pazienti con un primo evento demielinizzante (ORACLE MS): risultati di uno studio clinico randomizzato di fase 3

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'inizio del trattamento al primo episodio di demielinizzazione riconducibile alla sclerosi multipla (SM) consente il ritardo della comparsa di un secondo evento clinico. La cladribina e, nello specifico, il metabolita attivo 2-clorodeossadenosina trifosfato, esercita un'azione apoptotica sui linfociti con effetti contenuti anche su altre cellule della risposta immunitaria. Sebbene la cladribina sia risultata, come emerso dallo studio CLARITY, efficace dal punto di vista clinico e radiologico nel trattamento di pazienti con SM recidivante-remittente (SM-RR), le autorità regolatorie europee e americane hanno sollevato preoccupazioni circa il potenziale rischio di infezioni e neoplasie.

L'obiettivo dello studio ORACLE, è quello di valutare l'efficacia della terapia orale con cladribina sul tempo di evoluzione dei sintomi iniziali in sclerosi multipla in pazienti che hanno manifestato un primo evento clinico riconducibile alla malattia stessa.

Lo studio clinico di 96 settimane, randomizzato, in doppio cieco, a tre bracci, controllato con placebo, multicentrico realizzato in 160 ospedali e cliniche private di 34 paesi ha arruolato tra Ottobre 2008 e Ottobre 2010 pazienti di età compresa tra 18 e 55 anni con un primo episodio di demielinizzazione (con almeno 1 sintomo) nei 75 giorni precedenti lo screening e che presentavano almeno due lesioni clinicamente silenti di almeno 3 mm visibili dalla risonanza magnetica T₂-pesata, di cui almeno una ovoidale o periventricolare o infratentoriale, un punteggio all'Expanded Disability Status Scale Score $\geq 5,0$. Sono state escluse dallo studio: donne in gravidanza o allattamento o in corso di concepimento; difatti, per tutta la durata dello studio e fino a 90 giorni dall'ultima assunzione del farmaco era richiesto l'uso di metodi contraccettivi. Sono stati altresì esclusi i pazienti con diagnosi di SM accertata secondo i criteri McDonald del 2005; pazienti con altre patologie riconducibili ai sintomi iniziali e con anamnesi di tubercolosi latente o attiva.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1:1 cladribina 3,5 mg/Kg, cladribina 5,25 mg/Kg o placebo per 96 settimane secondo il seguente schema posologico: i pazienti assegnati a placebo ricevevano 4 cicli di trattamento nelle prime 48 settimane e due nelle successive 48; i pazienti assegnati a cladribina (dose cumulativa di 3,5 mg/kg) ricevevano due cicli di 0,875 mg/kg ciascuno + due cicli di placebo nelle prime 48 settimane, quindi due cicli di cladribina 0,875 mg/kg nelle successive 48; i pazienti assegnati a cladribina dose cumulativa di 5,25 mg/kg ricevevano quattro cicli 0,875 mg/kg ciascuno nelle prime 48 settimane e quindi due cicli nelle successive.

Il protocollo iniziale* dello studio prevedeva, dopo 96 settimane di trattamento in doppio cieco, una fase di trattamento in aperto della durata massima di 96 settimane al fine di valutare sicurezza ed efficacia del farmaco in base ai risultati ottenuti dalla prima fase. Pertanto, completata la prima fase, i pazienti che presentavano un'evoluzione dei sintomi in SM accertata clinicamente secondo i criteri Poser, entravano nella fase di trattamento open-label con iniezioni subcutanee di interferone α_1 (senza siero) 44 μg , tre volte a settimana; i pazienti i cui sintomi non erano evoluti in SM entravano in una fase di follow-up a lungo termine senza trattamento fino all'evoluzione dei sintomi iniziali in SM accertata secondo i criteri di McDonald*, allorquando entravano in trattamento open-label con 3,5 mg di cladribina, secondo disegno originale, o con iniezioni subcutanee di 44 μg tre volte a settimana di interferone α_1 , dopo variazione del protocollo. Quindi, dopo la fase di monitoraggio, i pazienti i cui sintomi iniziali erano evoluti in SM accertata entravano in trattamento con interferone α_1 .

I dati su caratteristiche demografiche e cliniche, storia del primo episodio clinico di diemelinizzazione, segni vitali del paziente sono stati raccolti alla visita di screening. Visita neurologica e valutazione della risonanza, degli eventi avversi e dei risultati delle analisi ematologiche erano registrati alle visite previste nello studio e alle visite ad interim. Considerato che lo studio è stato interrotto in anticipo, l'analisi finale delle caratteristiche al basale e della sicurezza era relativa alle tre fasi di studi, mentre l'analisi dell'efficacia era relativa ai periodi di trattamento in doppio cieco e open-label.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dal tempo di evoluzione dei sintomi in SM accertata secondo i criteri Poser* dopo le 96 settimane. Il principale endpoint secondario di efficacia era il tempo di evoluzione della sintomatologia iniziale in SM accertata secondo i criteri McDonald 2005. Gli endpoint secondari relativi alla risonanza magnetica includevano il numero di lesioni captanti gadolinio T_1 nuove o persistenti, lesioni T_2 nuove o ingrandite o una unica lesione combinata. Altri endpoint secondari includevano la variazione percentuale dal basale del volume cerebrale, il volume delle lesioni captanti gadolinio T_1 e delle lesioni T_2 , la proporzione dei pazienti che non presentavano nuove lesioni captanti gadolinio T_1 nè lesioni T_2 nuove o ingrandite e il numero di pazienti con lesioni T_1 ipointense. Gli endpoint di sicurezza valutavano eventi avversi, eventi avversi gravi, segni vitali, variabili di laboratorio, e farmaci e procedure concomitanti.

Dei 616 pazienti randomizzati, 204 hanno ricevuto cladribina 5,25 mg/Kg, 206 cladribina 3,5 mg/kg e 206 placebo (n= 39).

Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale erano uniformemente distribuite tra i tre gruppi: la popolazione era prevalentemente femminile, di etnia caucasica ed età media 32 anni. 228 pazienti avevano avuto una diagnosi di SM secondo i criteri McDonald aggiornati al 2010 (ma nessuna diagnosi rientrava nei criteri ed. 2005). In totale, 363 (59%) pazienti hanno completato tutti i 6 cicli di trattamento, mentre 149 (24%) pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento, di cui la maggior parte per motivi diversi dalla comparsa di eventi avversi. D'altra parte, la maggior parte dei pazienti che hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi, hanno presentato linfopenia di grado 3 e 4. In media, il trattamento in doppio cieco è durato 40,1 settimane per il gruppo trattato con cladribina 5,25 mg/kg, 42,8 settimane per il gruppo con cladribina 3,5 mg/kg e 37,5 settimane per il gruppo placebo.

Nel 21% dei pazienti trattati (128 su 616 randomizzati) i sintomi iniziali sono evoluti dopo il trattamento in doppio cieco in SM accertata con i criteri di Poser: 30 pazienti nel gruppo con cladribina 5,25 mg/kg, 27 nel gruppo con cladribina 3,5 mg/kg e 71 nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, il trattamento con cladribina ha significativamente ritardato il tempo di evoluzione dei sintomi in SM clinicamente accertata. Nello specifico, il trattamento con 5,25 mg/kg ha comportato il 62% della riduzione nel tempo di evoluzione (Hazard ratio, HR 0,38; IC 95% 0,25–0,58; $P < 0,0001$), e quello con 3,5 mg/kg una riduzione del 67% (HR 0,33; 0,21–0,51; $P < 0,0001$). Pertanto, i pazienti trattati con cladribina 5,25 mg/kg hanno presentato il 15,9% di probabilità di conversione dei sintomi a SM, quelli con cladribina 3,5 mg/kg il 14% e quelli con placebo il 38%.

Nel 62% dei casi (379 pazienti su 616) i sintomi iniziali sono evoluti in SM accertata secondo i criteri McDonald (endpoint secondario): 99 pazienti nel gruppo con cladribina 5,25 mg/kg, 111 nel gruppo con cladribina 3,5 mg/kg e 169 nel gruppo placebo. In linea con l'endpoint primario, rispetto al placebo, il trattamento con cladribina ha significativamente ritardato il tempo di evoluzione dei sintomi in SM clinicamente accertata, con una riduzione del 57% con il trattamento da 5,25 mg/kg (HR 0,43; IC 95% 0,33–0,55; $P < 0,0001$), e una riduzione del

50% con quello da 3,5 mg/kg una riduzione del 67% (HR 0,50; 0,39–0,63; P <0,0001). Pertanto, i pazienti trattati con cladribina 5,25 mg/kg hanno presentato il 51,4% di probabilità di conversione dei sintomi iniziali a SM, quelli con cladribina 3,5 mg/kg il 56,1% e quelli con placebo l'87%.

Il trattamento con cladribina (ad entrambe le dosi) era associato ad una diminuzione significativa del numero medio di lesioni captanti gadolinio T₁ nuove o persistenti, lesioni T₂ nuove o ingrandite o di un'unica lesione attiva combinata rispetto al placebo (P <0,0001).

Rispetto agli endpoint di sicurezza, la maggior parte dei pazienti ha presentato almeno un evento avverso, con una più alta percentuale tra i pazienti in trattamento con cladribina 5,25 mg/kg. In generale, l'incidenza degli eventi avversi più comunemente riportati era uniforme tra i tre gruppi, ad eccezione delle linfopenia, maggiore nei pazienti trattati con cladribina 5,25 mg/kg. Il 25% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa della linfopenia, 18 da cladribina 5,25 mg/kg e 7 da cladribina 3,5 mg/kg. Un paziente nel gruppo trattato con cladribina 5,25 mg/kg (<1%) ha manifestato una neoplasia (utero), tre pazienti nel gruppo con cladribina 3,5 mg/kg (tiroide, pelle) e 6 pazienti nel gruppo placebo (tiroide, utero, tonsille)

Durante la fase open-label e di monitoraggio, nel gruppo trattato con cladribina 5,25 mg/kg è emersa un'incidenza di linfopenia più alta rispetto a quella evidenziata nella prima fase dello studio.

Lo studio ha evidenziato che in pazienti con un primo episodio clinico demielinizzante il trattamento con cladribina 5,25 o 3,5 mg/kg in due anni ritarda significativamente l'evoluzione dei sintomi iniziali in sclerosi multipla accertata secondo i criteri di Poser e McDonald e riduce il numero di lesioni T1 e T2, rispetto al placebo.

Il limite più importante dello studio è rappresentato dall'interruzione anticipata che riduce il numero di pazienti con 2 anni di informazioni raccolte nella fase in doppio-cieco e quindi comporta una minore esposizione al farmaco. Tuttavia, considerato che la maggior parte delle evoluzioni dei sintomi in SM, come visto in studi precedenti, si verifica nel primo anno di trattamento, e che l'88% dei pazienti aveva completato almeno 4 cicli e il 59% 6 cicli, l'influenza dell'interruzione anticipata dello studio sulle misure degli esiti principali potrebbe essere minima.

Parole chiave: cladribina, sclerosi multipla, studio clinico randomizzato.

Conflitti di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Merck Serono, SA Ginevra, Svizzera. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico

Leist TP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurology* 2014; 13: 257-67.

Note:

*lo studio è stato sospeso anticipatamente nell'ottobre 2011 quando l'azienda produttrice ha deciso di sospendere lo sviluppo del farmaco. A tale data, i pazienti avevano completato 24 settimane di follow-up, invece delle 96 previste.

* I criteri di Poser includono elementi strumentali e di laboratorio a supporto della diagnosi e prevedono le categorie di Sclerosi Multipla definita e probabile, sia con evidenza clinica che con supporto paraclinico alla diagnosi stessa. I criteri di McDonald considerino il contributo delle indagini paracliniche utile nel dimostrare la presenza di disseminazione spaziale e temporale delle lesioni. Rispetto ai criteri di Poser, il contributo della Risonanza Magnetica viene considerato di primaria importanza e la classificazione dei pazienti limitata a tre categorie: Sclerosi Multipla, Sclerosi Multipla possibile e "non Sclerosi Multipla".

Aumentato rischio di infarto del miocardio non fatale in maschi conseguente alla prescrizione di testosterone

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il testosterone è prescritto all'anziano sano con diminuiti livelli di testosterone endogeno al fine di migliorare la sua qualità di vita. Recentemente le prescrizioni di testosterone sono notevolmente aumentate e riguardano anche soggetti più giovani, suggerendo che è presente un ampliamento delle indicazioni.

Una serie di piccoli studi ha suggerito l'esistenza di una possibile associazione tra prescrizione di testosterone e rischio cardiovascolare.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare se il rischio di infarto del miocardio non fatale variava in un'ampia popolazione durante il trattamento con testosterone.

In particolare, lo studio ha comparato l'incidenza di infarto del miocardio non fatale (MI) nei 90 giorni successivi alla prescrizione di testosterone (55593 prescrizioni)(detta incidenza post-prescrizione) con l'incidenza di MI nell'anno precedente la prescrizione (detta incidenza pre-prescrizione). La stessa valutazione (incidenza di MI post/pre) è stata valutata su una popolazione di soggetti a cui era stato prescritto un inibitore della fosfodiesterasi di tipo V (PDE5I), precisamente sildenafil o tadalafil (167279 prescrizioni). Successivamente è stato confrontato il rapporto tra le incidenze post/pre nei due gruppi (testosterone e PDE5I), aggiustando il dato sulla base di potenziali fattori confondenti.

Il database utilizzato per questo studio è stato il "Truven Health Market ScanH Commercial Claims and Encounters" che include impiegati e pensionati. Nel database sono presenti: data di nascita, sesso, diagnosi e trattamento di patologie curate ambulatorialmente o in ospedale, ma non sono presenti informazioni relative alla ragione per cui il testosterone è stato prescritto, la razza, i dati di laboratorio, l'occupazione, l'ambiente e lo stile di vita.

I dati analizzati riguardano gli anni 2006-2010. Nei casi in cui erano presenti diverse prescrizioni di testosterone e di PDE5I (gruppo controllo), è stata considerata sola la prima prescrizione ed il periodo precedente e successivo a questa. La prima prescrizione considerata nello studio è datata 1 gennaio 2008, l'ultima, 30 settembre 2010. Le prescrizioni più comunemente riscontrate sono state testosterone gel, testosterone micronizzato, testosterone cipionato, testosterone transdermico. Queste diverse prescrizioni permettono di effettuare un trattamento della durata di 30-90 giorni. Nel caso in cui non veniva registrata una seconda prescrizione, è stato anche considerato il periodo compreso tra il 91° e il 180° giorno dopo la prescrizione, supponendo che in questi giorni il paziente non abbia assunto il testosterone.

Il numero di fattori confondenti analizzato ha incluso, tra l'altro: angina, aritmia, insufficienza cardiaca, ipertensione, iperlipidemia, ictus, malattia vascolare periferica, malattia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, malattia renale, obesità, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, bronchite, enfisema, malattie del fegato indotte dall'abuso di alcol, dipendenza da alcol, artrite reumatoide, artrosi. Sono state anche considerati i principali trattamenti farmacologici inclusi anticoagulanti, farmaci antiaggreganti piastrinici, ACE-inibitori, glicosidi, farmaci anti-aritmici, alpha/beta-bloccanti, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, farmaci ipolipemizzanti, farmaci antipertensivi, vasodilatatori, antinfiammatori non-steroidi (FANS), gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI), corticosteroidi, insulina, diuretici e antidiabetici.

Nei soggetti trattati con testosterone il rapporto post/pre di incidenza di MI(RR) è risultato uguale a 1,36 (95% CI, 1,03-1,81). Analizzando il dato in funzione dell'età, RR è risultato 2,19 (95% CI, 1,27-3,77) nei soggetti con più di 65 anni e 1,17 (95% CI, 0,84-1,63) nei soggetti con meno di 65 anni. Anche considerando il rischio in fasce d'età di 5 anni, RR aumenta con l'aumentare dell'età essendo 0,95 sotto a 55 anni e 3,43 sopra i 75 anni. Nei soggetti a cui non è stato prescritto un secondo ciclo di testosterone, il rapporto tra rischio di MI nei giorni 91-180 dopo la prescrizione (dunque nei giorni in cui non assumevano testosterone) e rischio di MI nell'anno precedente la somministrazione è risultato uguale a 0,98 (95% CI, 0,43-2,23) sopra i 65 anni e 1,15 (95% CI, 0,79-1,68) sotto i 65 anni.

Per quanto riguarda il gruppo controllo, la frequenza di patologie cardiovascolari, fattori di rischio e farmaci prescritti è risultata inferiore al gruppo trattato con testosterone e dunque è stata operata una correzione statistica dopo la quale la distribuzione dei fattori confondenti è

risultata pressoché identica. Questo stesso procedimento ha portato la frequenza di MI nel periodo pre-prescrizione allo stesso valore (3,48 per 1000 persone/anno, PY). Dopo correzione per i fattori confondenti, nei soggetti con più di 65 anni trattati con PDE5I il rapporto post/pre di incidenza di MI (RR) è risultato uguale a 1,08 (95% CI, 0,93-1,24). Il rapporto tra RR nei soggetti trattati con testosterone e quelli trattati con PDE5I (RRR, cioè l'aumento di rischio a causa dell'assunzione del testosterone) è risultato uguale a 1,27 (95% CI, 0,94-1,71) considerando tutte le età, 1,90 (95% CI, 1,04-3,49) per i soggetti con più di 65 anni e 1,10 (95% CI, 0,78-1,56) per i soggetti sotto i 65 anni.

RR è stata valutata anche in funzione dell'anamnesi di patologia cardiaca. Nei soggetti trattati con testosterone con meno di 65 anni, RR è risultato uguale a 2,90 (95% CI, 1,49-5,62) per i cardiopatici e 0,90 (95% CI, 0,61-1,34) per i soggetti non cardiopatici. Nei soggetti trattati con testosterone con più di 65 anni, RR è risultato uguale a 2,16 (95% CI, 0,92-5,10) per i cardiopatici e 2,21 (95% CI, 1,09-4,45) per i soggetti non cardiopatici. Nei soggetti trattati con PDE5I con meno di 65 anni, RR è risultato uguale a 1,40 (95% CI, 1,49-5,62) per i cardiopatici e 0,99 (95% CI, 0,84-1,17) per i soggetti non cardiopatici. Nei soggetti trattati con PDE5I con più di 65 anni, RR è risultato uguale a 1,13 (95% CI, 0,68-1,88) per i cardiopatici e 0,92 (95% CI, 0,60-1,37) per i soggetti non cardiopatici. Nei soggetti sotto i 65 anni, RR per il trattamento con testosterone rispetto al trattamento con PDE5I è risultato uguale a 2,07 per i cardiopatici e 0,91 per i non cardiopatici. Nei soggetti sopra a 65 anni RR è risultato uguale a 1,90 per i cardiopatici e 2,41 per i non cardiopatici. Usando un altro metodo statistico di ponderazione dei fattori confondenti (regressione di Poisson non bilanciata) RR è risulta più alta del 10-20% nelle diverse analisi.

Negli uomini sopra i 65 anni l'assunzione di testosterone aumenta il rischio di IM di 2 volte, ma il rischio torna ad essere uguale a quello della baseline nei mesi successivi al trattamento. Per quanto riguarda gli uomini sotto i 65 anni, il rischio aumenta solo in chi è cardiopatico. L'aumento di rischio nei soggetti sopra i 65 anni non è stato osservato ma potrebbe essere presente. Infatti l'incidenza e la gravità della patologia coronarica avanza con l'età (pur non essendo diagnosticata in parecchi casi) e in questo studio è stato osservato un aumento di rischio nei soggetti più anziani (oltre i 75 anni). In definitiva, il testosterone aumenta il rischio trombotico in soggetti con patologia coronarica più grave.

Questo studio ed altri studi dimostrano che il testosterone aumenta il rischio cardiovascolare, ma altri studi non lo dimostrano. Gli autori fanno notare che negli studi pubblicati non è presente una correlazione tra rischio e livelli endogeni di testosterone ($p=0,70$), ma è presente un'alta correlazione tra il risultato (aumento/non aumento di rischio) e il finanziamento dello studio ($p=0,03$): la OR nei pazienti trattati con testosterone per rischio cardiovascolare risulta essere uguale a 2,06 (95% CI, 1,34-3,17) in studi non finanziati da case farmaceutiche e 0,89 (95% CI, 0,50-1,60) in studi finanziati da case farmaceutiche.

Secondo gli autori vi sono alcune evidenze che bassi livelli di testosterone endogeno aumentano il rischio cardiovascolare. D'altra parte, il testosterone somministrato ha certamente effetti diversi da quello endogeno.

Il limite dello studio è quello di avere utilizzato dati da un database che, tra l'altro, non fornisce dati relativi al motivo per il quale è stato prescritto testosterone né dati di laboratorio relativi ai dosaggi serici di testosterone. Inoltre, lo studio valuta solo l'incidenza dell'infarto del miocardio non fatale, che purtuttavia rappresenta il 75% degli infarti. Gli autori sostengono che non ci sia motivo di ritenere che i medici abbiano indirizzato le scelte prescrittive o il monitoraggio dei pazienti sulla base di dati noti in letteratura relativamente al rischio cardiovascolare del testosterone. Infatti, la maggior parte delle prescrizione è stata fatta prima che venisse pubblicato il primo studio sulla presenza di tale rischio.

La somministrazione di testosterone aumenta il rischio di infarto del miocardio non fatale in uomini sotto i 65 anni cardiopatici e in uomini sopra i 65 anni, a prescindere da una eventuale diagnosi di cardiopatia.

Conflitti di interesse: Il primo autore è il proprietario e altri 5 autori sono consulenti di Consolidated Research Inc. (CRI), una impresa che sviluppa metodi statistici e software. Nessuno degli autori è stato finanziato dai produttori dei farmaci studiati.

Parole chiave: testosterone, infarto del miocardio, studio clinico retrospettivo su banca dati

Riferimenti bibliografici

Finkle WD et al. Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. PLOS ONE Gennaio 2014 | Volume 9 | Fascicolo 1 | e85805.

Gare d'appalto regionali sui biosimilari in Italia: un'analisi empirica dei prezzi aggiudicati

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La teoria economica suggerisce che le procedure delle gare d'appalto possono determinare un significativo risparmio quando il potere acquisto è elevato dal lato della domanda e ci sono molti potenziali fornitori per prodotti simili, spostando in tal modo l'equilibrio del potere di acquisto dalla parte del compratore. L'evidenza empirica sulla competitività delle offerte nel settore farmaceutico non è stata finora analizzata in profondità, anche se le gare d'appalto hanno ricevuto un'attenzione crescente negli ultimi anni come un mezzo per avere un risparmio nella spesa farmaceutica. Nei paesi dell'Unione Europea (UE), gli appalti pubblici per l'acquisto dei farmaci sono regolamentati dalle Direttive incorporate nelle legislazioni nazionali che promuovono il loro utilizzo nella sanità e nel settore pubblico in generale, al fine di garantire una concorrenza, una parità di opportunità e anche di prevenire la corruzione. I primi farmaci biosimilari sono stati lanciati nell'UE nel 2007. Un biosimilare è un prodotto sviluppato quale simile a un farmaco biologico già esistente (il "medicinale di riferimento"), una volta che il brevetto di questo è scaduto. Il principio attivo di un biosimilare e il suo medicinale di riferimento sono essenzialmente gli stessi, anche se ci possono essere piccole differenze dovute alla loro natura complessa e al loro processo di fabbricazione. Ad oggi, sono entrati nel mercato europeo i biosimilari di tre agenti biologici: 1) l'ormone della crescita (somatotropina); 2) le eritropoietine umane ricombinanti (epoetina alfa ed epoetina zeta); 3) i fattori stimolanti le colonie di granulociti (filgrastim). L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato un biosimilare di infliximab molto recente (settembre 2013) e nei prossimi anni i brevetti di alcuni agenti biologici importanti come trastuzumab, etanercept e cetuximab scadranno. Questo potrebbe comportare l'ingresso sul mercato di un gran numero di biosimilari nel prossimo futuro. Recentemente sono state analizzate le condizioni di potenziale concorrenza nelle gare d'appalto regionali relative ai biosimilari in Italia. Il Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN) è altamente decentralizzato e le Autorità Sanitarie Regionali (RHA), che coprono le 19 regioni geografiche italiane e le due province autonome del Trentino Alto Adige (Bolzano e Trento), sono responsabili della pianificazione dei servizi sanitari e dell'assegnazione delle risorse finanziarie. In linea di principio, l'autonomia locale implica una più forte responsabilità finanziaria, che conduce le regioni a sviluppare strategie economiche diverse. Per controllare e razionalizzare le spese, tutte le RHA italiane hanno istituito un'organizzazione centrale per l'acquisto di beni e servizi. Con un budget limitato e una responsabilità per gli eccessi di spesa sui farmaci ospedalieri, le RHA prevedono di sfruttare al massimo il potenziale di risparmio indotto da una più diffusa prescrizione di farmaci biosimilari. Tuttavia, finora solo 8 RHA hanno tenuto gare d'appalto pubbliche per ottenere farmaci biosimilari per i loro ospedali e per le autorità sanitarie locali.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare i prezzi aggiudicati e quindi il reale livello di concorrenza in materia di gare d'appalto regionali relative ai biosimilari presenti in Italia.

È stata condotta un'analisi basata su dati presenti sul web per raccogliere informazioni dettagliate sulle gare d'appalto dei biosimilari regionali, fino a dicembre 2012. Dal momento che è ormai obbligatorio in Italia pubblicare le gare d'appalto che sono al di sopra di una soglia di € 200.000 nel Bollettino Europeo Ufficiale, è stata iniziata una ricerca iniziando da: 1) gruppo di prodotti e classificazione (utilizzando il codice del CPV, Common Procurement Vocabulary [vocabolario comune degli appalti]); 2) posizione (usando il codice geografico di codifica per nazioni e regioni, NUTS2*); 3) l'attività principale (concentrandosi sulla "salute"). Sono state poi analizzate le informazioni sui siti web delle Regional Central Purchasing Authorities separatamente, come "fonte secondaria" per la convalida. Qui sono stati identificati

i prezzi aggiudicati e il vincitore per lotto. Un'analisi di regressione lineare multipla è stata fatta su tutto il campione di 191 lotti (124 per somatropina, 41 per epoetina e 16 per filgrastim) per valutare le relazioni tra i prezzi aggiudicati (variabile dipendente) e variabili potenzialmente esplicative (variabili indipendenti): quantità di base (bq), agente biologico (b), numero di concorrenti (c), regione di acquisto (r) e il tempo (t). Considerate le enormi differenze nei prezzi medi degli agenti biologici (€ 7,53 per somatropina, € 2,45 per epoetina, € 0,94 per filgrastim) e la mancanza di un'unità di misura comune (UI per somatropina, KUI per epoetina, MIU per filgrastim), la variabile dipendente è stata elaborata come il rapporto (p) di ogni prezzo dal più alto registrato per ciascuno dei 3 agenti biologici. In accordo, le variabili dipendenti sono state considerate nell'intervallo tra 0 e 1. La variabile bq è stata modificata in miliardesimi di unità internazionali per motivi di scala. Infine, una trasformazione in dummy di r e b è stata applicata prendendo come riferimento le regioni e l'agente biologico con maggiori osservazioni. L'equazione per il modello di regressione multipla è stata la seguente: $p_i = \alpha + \beta_1 bq_i + \beta_2 t_i + \beta_3 c_i + \beta_4 r_i + \beta_5 b_i + \epsilon_i$ dove i si riferisce al lotto, α è la costante e ϵ_i è il tipico termine di errore casuale assumendo di avere una media di zero e varianza costante. Per identificare l'importanza del numero dei concorrenti, sono stati usati 2 modelli: modello 1 senza il numero di concorrenti e modello 2 incluso il numero di concorrenti. Valutando la media del prezzo di aggiudicazione del lotto dal vincitore della gara (originator, biosimilari o di altri prodotti) e il numero medio di concorrenti per ciascuna dei 3 tre agenti biologici per anno, è stato osservato che il maggior numero di lotti riguardava la somatropina e il minor numero filgrastim, mentre il numero medio dei concorrenti è stato più basso per somatropina (1,16) e più alto per filgrastim (2,75). Nella valutazione dell'andamento dei prezzi medi indicizzati nel tempo (2009=100) per i tre agenti biologici, è stato osservato che mentre il prezzo di somatropina è rimasto costante, quelli di filgrastim ed epoetina hanno subito una caduta ripida, quest'ultima oscillazione è stata causata dalla diversa distribuzione dei lotti (limitata sia per l'originator sia per il biosimilare) da un anno all'altro. I risultati della regressione lineare multipla, per il modello 1 (senza il numero di concorrenti come variabile esplicativa) e per il modello 2 (compreso esso) hanno evidenziato che il modello 1 è stato eseguito abbastanza bene ($R^2=0,53$), con tutti i segni come previsto. I prezzi aggiudicati sono stati leggermente inferiori per la maggiore quantità di base, a causa dell'unità di misura molto piccola (miliardesimi di UI), mentre l'effetto è stato più consistente per il tempo. Il potere esplicativo è migliorato nel modello 2 ($R^2=0,63$), con un coefficiente fortemente negativo, significativo per il numero dei concorrenti. Usando il dummy per il numero di concorrenti (1, 2, 3, 4), la relazione tra p-ratio e concorrenti era in realtà molto vicina a lineare, in modo che i vantaggi di avere molti concorrenti non si dissolvessero con un numero crescente di compagnie. Un concorrente supplementare era stato associato a una riduzione del 10 % nel rapporto p-ratio (su una scala 0-1) in media. Sebbene gli intervalli di confidenza siano stati ampi, come previsto, a causa del piccolo campione, tutti i segni erano ancora negativi. La più forte limitazione dell'analisi è rappresentata dal piccolo numero di osservazioni. A causa della variabilità limitata, è stata osservata una sovrapposizione quasi totale tra la concorrenza e la presenza dei biosimilari: tutti i lotti competitivi hanno incluso biosimilari, mentre quasi tutti quelli non competitivi non l'hanno fatto. Quindi, non è stato possibile distinguere l'effetto dei biosimilari da quello della concorrenza pura. Inoltre, l'analisi avrebbe potuto beneficiare notevolmente di un periodo di osservazione più lungo, per consentire una migliore identificazione dell'impatto dei principali cambiamenti all'interno degli stessi mercati. Questo studio conferma la teoria che le gare d'appalto possano determinare un risparmio utile, una volta che l'offerta è stata progettata in modo che la concorrenza possa produrre i suoi effetti, consentendo ad esempio la presenza di più produttori nelle gare d'appalto. Tuttavia, la maggior parte delle gare d'appalto regionali italiane sui farmaci biologici con brevetto scaduto non sembra sfruttare questa potenziale concorrenza al massimo.

In quest'analisi del livello di concorrenza nelle gare d'appalto regionali in cui sono potenzialmente compresi i biosimilari, la principale constatazione è stata che il crescente numero di concorrenti ha abbassato i prezzi aggiudicati. Il presente studio dovrebbe essere considerato una prima indagine all'interno di un sempre più importante settore di spesa farmaceutica che è stato finora trascurato.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: gare d'appalto, regioni, biosimilari, concorrenza.

Riferimenti bibliografici: Curto S. et Al. Regional tenders on biosimilars in Italy: An empirical analysis of awarded prices. Health Policy. 2014 Feb 17. pii: S0168-8510(14)00058-X. doi: 10.1016/j.healthpol.2014.02.011.

* NUTS2: nomenclatura delle unità territoriali statistiche, identifica la ripartizione del territorio dell'Unione europea a fini statistici. È stata ideata dall'Eurostat nel 1988 tenendo come riferimento di base l'unità amministrativa locale.

Trattamento farmacologico dell'epilessia nell'adulto A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Nel mondo, circa 65 milioni di persone sono affette da epilessia, una delle patologie neurologiche più comuni. Nei Paesi sviluppati, l'incidenza annuale dell'epilessia è di circa 50 per 100.000 persone, mentre la sua prevalenza è di circa 700 per 100.000. Nei paesi medi o sottosviluppati, tali stime sono generalmente anche più alte.

L'epilessia è una patologia cerebrale grave ed eterogenea con origini e manifestazioni multifattoriali. Comprende molti tipi di crisi e sindromi epilettiche, alcune delle quali possono mettere in pericolo di vita il paziente. Sebbene il 70-80% dei pazienti con nuova diagnosi di epilessia abbia un controllo completo delle crisi con i farmaci antiepilettici ad oggi in commercio, il trattamento farmacologico non soddisfa a pieno. Infatti, circa la metà dei pazienti riferisce almeno un evento avverso durante la terapia con i farmaci di prima linea. Inoltre, il 20-30% dei pazienti con nuova diagnosi sono resistenti al trattamento farmacologico. La terapia è spesso empirica. Le crisi epilettiche sono ampiamente riconosciute come il segno distintivo di tale patologia, ma l'epilettogenesi (ossia il processo patologico mediante il quale l'epilessia si sviluppa, come dopo un danno cerebrale o mutazioni genetiche) ha inizio prima della manifestazione della prima crisi e probabilmente continua anche dopo il verificarsi delle crisi convulsive. Sebbene i farmaci attuali consentano di raggiungere un controllo di tali crisi, il che spiega anche perché essi siano chiamati più propriamente farmaci anticonvulsivanti, non sono, tuttavia, in grado di prevenire o invertire il processo patologico che sottende l'epilessia o altre manifestazioni cliniche della patologia, come la comorbidità. La comorbidità include danni e annegamento, depressione e ansia associate ad un'alta percentuale di suicidi e mortalità 3 volte superiore a quanto atteso nella popolazione generale, inclusa la morte improvvisa e inspiegata nel paziente epilettico (Sudden Unexplained Death in Epilepsy, SUDEP). Pertanto, i farmaci attualmente in uso non prevengono lo sviluppo dell'epilessia anche in pazienti ad alto rischio (per esempio, dopo un danno cerebrale o la craniotomia) e non esercitano un effetto che possa modificare l'evoluzione della patologia prevenendo così il fenomeno di resistenza farmacologica. Le mancanze non ancora soddisfatte, che limitano le condizioni di vita dei pazienti stessi, aprono la strada per lo sviluppo di nuovi farmaci anticonvulsivanti più efficaci, così come di farmaci antiepilettogeni in grado di modificare la patologia.

Lo scopo della presente revisione è quello di valutare criticamente i farmaci ad oggi disponibili per il trattamento dell'epilessia negli adulti ed esaminare brevemente le prospettive future per affrontare le problematiche ancora aperte correlate ad una patologia così diffusa.

Gli aspetti trattati nella revisione riguardano: 1) tempi di inizio trattamento; 2) selezione del primo farmaco antiepilettico; 3) tollerabilità e sicurezza dei farmaci nei pazienti di nuova diagnosi di epilessia; 4) ottimizzazione dello schema terapeutico; 5) epilessia resistente alla terapia; 6) fallimento terapeutico nella remissione delle crisi convulsive; 7) trattamento di speciali categorie di pazienti; 8) sospensione della terapia farmacologica; 9) trattamenti emergenti; 10) difficoltà nello sviluppo di nuovi farmaci per le forme di epilessia resistenti al trattamento.

1) Tempi di inizio trattamento. Secondo uno studio multicentrico (Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizures Trial), l'inizio del trattamento con farmaci antiepilettici dopo

la comparsa della prima crisi riduce il rischio di una seconda crisi in confronto all'assenza di trattamento o ad un trattamento ritardato. La terapia immediata incrementa, pertanto, il tempo che intercorre tra la comparsa della prima crisi e la seconda (Hazard Ratio 1,3; IC95%: 1,1-1,6) e l'insorgenza di una prima crisi tonico-clonica (HR: 1,5; 1,2-1,8). E' giustificabile raccomandare la terapia farmacologica dopo la prima crisi nei pazienti ad un più alto rischio di ricorrenza poiché tali pazienti presentano esiti a lungo termine lievemente migliori con una terapia precoce rispetto ad una terapia ritardata. In generale, è raccomandato il trattamento con farmaci antiepilettici nei pazienti in cui è stata diagnosticata la patologia, soprattutto se ulteriori crisi possono causare grave comorbidità o mortalità. Tuttavia, non è stato condotto alcun trial clinico nei pazienti che hanno avuto due o più crisi convulsive, pertanto, la portata dell'effetto del trattamento farmacologico non è ancora ben nota. Se, invece, la diagnosi di epilessia è incerta, potrebbe non essere opportuno intraprendere la terapia, ma eseguire ulteriori indagini, come il monitoraggio con elettroencefalogramma.

2) Selezione del primo farmaco antiepilettico. In linea teorica, i farmaci antiepilettici dovrebbero garantire il controllo completo delle crisi convulsive, essere ben tollerati senza problemi di sicurezza a lungo termine (es. teratogenicità, ipersensibilità o tossicità d'organo) ed essere di facile approccio sia in termini prescrittivi per il medico che in termini di assunzione per il paziente (una o due somministrazioni giornaliere, nessuna interazione farmacologica e nessun monitoraggio ematico). L'introduzione di più di 15 farmaci antiepilettici a partire dagli anni '80 ha fornito maggiori chance terapeutiche, ma ha anche reso più difficoltosa la scelta, poiché è complesso selezionare il farmaco migliore per ciascun paziente, in quanto ogni farmaco ha i suoi vantaggi e svantaggi.

Circa il 50% dei pazienti, con nuova diagnosi di crisi convulsive focali o generalizzate, raggiunge un completo controllo delle crisi (seizure free) con l'assunzione del primo farmaco antiepilettico di prima linea appropriatamente selezionato e dosato. Tuttavia, la possibilità di accesso a tali farmaci non è sempre garantita a tutti i pazienti, poiché essi hanno un costo notevole che grava sul paziente e i suoi familiari, in particolar modo nelle regioni rurali e nei Paesi in via di sviluppo. La Lega Internazionale contro l'Epilessia (International League Against Epilepsy, ILAE) suggerisce l'uso del fenobarbital per compensare la mancanza di trattamento (in circa il 90% dei casi), dato il suo basso costo. Anche se meno tollerato rispetto a fenitoina e carbamazepina, è possibile ridurre i suoi eventi avversi (sedazione, alterazione delle funzioni cognitive e depressione) utilizzando la dose efficace più bassa possibile. Tale patologia impone, inoltre, un carico addizionale associato all'atteggiamento discriminatorio nei confronti del paziente e dei suoi familiari nell'ambiente di lavoro, scolastico e domestico. Pertanto, a causa della gravità della patologia e del disagio psicosociale, spesso l'epilessia è sotto-diagnosticata e non trattata, anche nei Paesi sviluppati.

I meccanismi di azione dei farmaci antiepilettici intervengono a vari livelli: sulla modulazione di canali ionici voltaggio-dipendenti (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), sul potenziamento dell'inibizione sinaptica (GABA) e sull'inibizione dell'eccitazione sinaptica (Glutammato). Dati di confronto sull'efficacia dei farmaci antiepilettici di prima linea sono ad oggi limitati e supportati da pochi trial clinici. Nei pazienti con nuova diagnosi di epilessia, lo studio SANAD ha mostrato un'efficacia (in termini di remissione a 12 mesi) simile tra carbamazepina (usata come riferimento), lamotrigina (HR:1,01; IC95%:0,83-1,22; $P>0,05$) e oxacarbazepina (HR:0,92; IC95%:0,73-1,18; $P>0,05$), ma un'efficacia minore per gabapentin (HR:0,72; 0,58-0,89; $P<0,05$) e topiramato (HR:0,81; IC95%:0,66-1,00; $P<0,05$) nel trattamento delle crisi focali. In un altro studio, la monoterapia con levetiracetam è risultata efficace tanto quanto la terapia con carbamazepina a rilascio controllato per le crisi focali o con l'acido valproico a rilascio prolungato per le crisi generalizzate in pazienti con nuova diagnosi. Per il trattamento dell'epilessia parziale refrattaria, una meta-analisi di 62 studi clinici controllati con placebo (12.902 pazienti) e 8 studi randomizzati e controllati testa a testa (1.370 pazienti) ha evidenziato che gli Odds ratios cumulativi per i pazienti rispondenti al trattamento e per la percentuale di sospensioni del trattamento erano rispettivamente di 3,0 (IC95%: 2,63-3,41) e 1,48 (IC95%:1,30-1,68). Confronti indiretti hanno indicato il topiramato come il farmaco più efficace e il gabapentin e la lacosamide come quelli meno efficaci. Tuttavia, le differenze riscontrate sono minime per affermare che i nuovi farmaci siano superiori in termini di efficacia clinica (effectiveness).

3) Tollerabilità e sicurezza dei farmaci nei pazienti di nuova diagnosi di epilessia. Poiché l'efficacia risulta simile tra i diversi farmaci antiepilettici di prima linea nei pazienti con

nuova diagnosi di epilessia, il profilo di tollerabilità e sicurezza è determinante al fine di selezionare un trattamento farmacologico. Il confronto del profilo di tollerabilità dei singoli farmaci assunti in monoterapia è limitato dalla disponibilità di studi controllati e randomizzati a breve termine, così come nello studio SANAD, che solitamente mostrano una analoga proporzione di pazienti con eventi avversi nel confronto tra i nuovi farmaci (es. levetiracetam e zonisamide) e la carbamazepina. Non vi sono, pertanto, evidenze che i farmaci recentemente approvati siano tollerati meglio rispetto a quelli più vecchi. L'acido valproico risulta il farmaco più teratogeno, mentre i nuovi farmaci, come gabapentin e levetiracetam, causano raramente reazioni di ipersensibilità a livello dermatologico e non sono né induttori né inibitori della funzionalità enzimatica a livello epatico.

I vecchi farmaci antiepilettici possono ridurre fortemente l'efficacia di altri farmaci assunti contemporaneamente, e questo può rappresentare un problema per le nuove molecole, come gabapentin, lamotrigina e levetiracetam. Recentemente sono stati valutati i potenziali eventi avversi derivanti dall'effetto induttore a lungo termine dei farmaci antiepilettici. L'induzione enzimatica continua anche quando il paziente non assume più il farmaco induttore e ciò può influire sui farmaci successivamente assunti. Pertanto, l'effetto di induzione enzimatica dei farmaci antiepilettici ha implicazioni sulla salute generale dei pazienti affetti da epilessia. E', quindi, argomento di discussione se i farmaci antiepilettici induttori possano ancora essere utilizzati come trattamento di prima linea nei pazienti con nuova diagnosi di epilessia, poiché sono disponibili molti farmaci non inducenti, ugualmente efficaci. Pazienti che assumono farmaci antiepilettici induttori dovrebbero essere monitorati regolarmente per valutare eventuali problemi a lungo termine, come osteoporosi e disfunzione sessuale. La sostituzione con farmaci non induttori, per evitare fenomeni di interazione farmacocinetica, dovrebbe essere eseguito con cautela, soprattutto se le convulsioni non sono sotto il pieno controllo.

4) Ottimizzazione dello schema terapeutico. L'insorgenza di eventi avversi o la loro percezione da parte del paziente può compromettere l'aderenza alla dose prescritta. La scarsa aderenza, a sua volta, può ridurre l'efficacia del trattamento con risultati potenzialmente fatali e causare eventi avversi prolungati. Le concentrazioni plasmatiche target sono disponibili per alcuni farmaci antiepilettici, ma sono spesso meno utili nell'ottimizzare il dosaggio o lo schema terapeutico rispetto al monitoraggio della storia clinica del paziente e all'aderenza alla terapia. Il monitoraggio delle concentrazioni è necessario solo per confermare una sospetta non aderenza o per valutare una tossicità inaspettata o convulsioni non controllate in casi individuali.

5) Epilessia resistente alla terapia. La resistenza al trattamento farmacologico nei pazienti epilettici rappresenta uno dei limiti più importanti correlati alla gestione giornaliera dell'epilessia e fornisce uno stimolo per migliorare la comprensione dei meccanismi sottesi alla resistenza farmacologica e degli interventi per superarla. Per resistenza completa al trattamento si intende il fallimento di almeno 6 farmaci nell'ottenimento di un congruo periodo di libertà da crisi (12 mesi). Pur non essendo ancora compresi a pieno i meccanismi con cui la patologia resiste alla terapia farmacologica, una storia di depressione e frequenti crisi convulsive prima dell'inizio del trattamento sono stati associati a resistenza. Non vi sono evidenze secondo cui i farmaci antiepilettici più recenti possano ridurre la percentuale di pazienti resistenti alla terapia. In una recente meta-analisi di 54 trial clinici randomizzati e controllati in 11.106 pazienti con epilessia refrattaria, il beneficio clinico tra l'aggiunta di un antiepilettico di nuova generazione e il placebo è stata solo del 6% in termini di periodo di libertà da crisi e del 21% in termini di riduzione del 50% della frequenza delle crisi convulsive. Ciò suggerisce che vi sia la necessità di migliori strategie per identificare nuove molecole più efficaci nell'epilessia refrattaria.

6) Fallimento terapeutico nella remissione delle crisi convulsive. Nel caso in cui non sia possibile controllare la comparsa delle crisi convulsive con farmaci di prima linea, è possibile optare per una nuova monoterapia o una terapia di associazione (aggiunta di un secondo farmaco alla terapia in corso). Studi clinici non hanno stabilito quale sia la strategia migliore. Sebbene il cambio di terapia sia preferibile per quei pazienti con gravi eventi avversi idiosincratichi, molti medici prescrittori prediligono la terapia di associazione, soprattutto per evitare che si verifichi un'improvvisa crisi dopo sospensione del farmaco di base.

7) Trattamento di speciali categorie di pazienti. Uno degli obiettivi del trattamento dell'epilessia è quello di adattare la terapia ai bisogni di ciascun individuo.

Donne. Le donne affette da epilessia sono a più alto rischio di fratture ossee rispetto alla popolazione generale. L'aumento di tale rischio è strettamente correlato all'epilessia e all'uso di più farmaci antiepilettici, specialmente di quelli induttori enzimatici (che sembrano ridurre la densità minerale ossea, alterare il metabolismo osseo e accelerare il metabolismo della vitamina D). Sono, pertanto, necessari ulteriori studi al fine di chiarire i meccanismi mediante cui i farmaci inducenti esplicano tale effetto sull'osso e se i nuovi antiepilettici possano avere maggiori vantaggi rispetto agli induttori.

Donne in gravidanza e neonati. Sebbene 2 donne affette da epilessia su 3 in corso di gravidanza sono libere da crisi, il dosaggio dei farmaci antiepilettici dovrebbe essere aggiustato, soprattutto quando le crisi insorgono nel primo trimestre. L'uso di specifici farmaci antiepilettici durante la gravidanza, ma anche il dosaggio assunto, sembra correlato a malformazioni congenite. Pertanto, l'uso di tali farmaci (es. acido valproico), ma anche l'associazione di più farmaci (es. valproato, fenitoina, fenobarbital, ecc.) dovrebbe essere evitato in gravidanza.

Anziani. L'uso dei farmaci antiepilettici nell'anziano dovrebbe richiedere particolare attenzione a causa dei cambiamenti in termini farmacocinetici e ad una maggiore predisposizione all'insorgenza di eventi avversi. Inoltre, l'assunzione di più farmaci per la presenza di concomitanti patologie può incrementare il rischio di interazioni farmacologiche. Pertanto, è preferibile la monoterapia con farmaci ben tollerati che non causano fenomeni di interazione, come gabapentin, lamotrigina, topiramato a basse dosi e levetiracetam.

Pazienti con comorbidità. Pazienti affetti da epilessia presentano spesso patologie multiple (disturbi cardiaci, gastrointestinali e respiratori, ma soprattutto psichiatrici, come depressione, ideazione suicidaria e ansia generalizzata). Alcuni farmaci antiepilettici (es. fenobarbital, vigabatrin, topiramato, tiagabina, levetiracetam e clobazam) possono indurre sintomi depressivi in pazienti epilettici. Altri farmaci, come quelli di seconda (es. carbamazepina e valproato) e di terza generazione (es. lamotrigina e pregabalin), sono anche stabilizzanti dell'umore, per cui la loro sospensione potrebbe far precipitare la sintomatologia depressiva.

Pazienti con stato epilettico e crisi convulsive prolungate. Le agenzie regolatorie non hanno autorizzato alcun farmaco per lo stato di male epilettico, data la mancanza di studi clinici randomizzati. Nel primo stadio della patologia (stato epilettico precoce), midazolam per via orale rappresenta una scelta terapeutica importante per il controllo della crisi in 8 minuti rispetto al diazepam per via rettale in 15 minuti ($P < 0,01$). Nel secondo stadio (stato epilettico conclamato), l'intervento terapeutico preferibile comprende, tra i nuovi antiepilettici, valproato per via endovenosa, levetiracetam e lacosamide e, tra i più vecchi, fosfenitoina, fenitoina e fenobarbital. Nel terzo stadio (stato epilettico refrattario), le scelte disponibili comprendono midazolam, tiopentone e propofol.

8) Sospensione della terapia farmacologica. I pazienti che hanno raggiunto un periodo prolungato libero da crisi sono propensi alla sospensione del trattamento. La decisione di interrompere la terapia dovrebbe basarsi sulla valutazione del rischio di recidiva dopo sospensione, che nel complesso è 2 volte più alta nei due anni successivi alla sospensione rispetto alla continuità terapeutica. Gli adulti sembrano presentare un rischio di ricorrenza delle crisi maggiore rispetto ai bambini (39% vs 31%). Inoltre, la ripresa del trattamento dopo comparsa di una crisi convulsiva non garantisce una ripresa immediata e sostenuta del controllo delle crisi. Tuttavia, l'insorgenza di eventi avversi, così come possibili interazioni farmacologiche, depone a favore della sospensione del trattamento. Analoga scelta deve essere affrontata quando il paziente è sottoposto ad intervento chirurgico. Si raccomanda di continuare la terapia farmacologica per almeno 1 o 2 anni dopo l'intervento. Inoltre, la duplice terapia è preferibile alla monoterapia per mantenere il controllo delle crisi. La sospensione dei farmaci non fa altro che svelare il naturale decorso della patologia epilettica. Pertanto, il rischio di ricadute è probabilmente determinato più dalle caratteristiche cliniche della sindrome epilettica o dal fallimento della procedura chirurgica per eliminare rilevanti focus epilettogeni che la sospensione del trattamento antiepilettico.

9) Trattamenti emergenti. Sono in corso nuovi approcci per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, che offrono la possibilità di trovare farmaci anticonvulsivanti più efficaci per il trattamento dell'epilessia resistente alla terapia, farmaci antiepilettogeni nel prevenire forme sintomatiche o genetiche prima della prima crisi convulsiva e agenti in grado di modificare l'evoluzione della patologia.

10) Difficoltà nello sviluppo di nuovi farmaci per le forme di epilessia resistenti al trattamento. Precedenti modelli animali usati per valutare gli effetti dei più vecchi farmaci antiepilettici così come disegni di studi clinici nell'uomo inadeguati rappresentano un reale freno allo sviluppo di farmaci antiepilettici più efficaci per il trattamento dell'epilessia refrattaria. Attualmente, i trial clinici randomizzati e controllati considerano come misura di efficacia una differenza statistica tra il gruppo trattato e il gruppo placebo pari a una riduzione di almeno il 50% della frequenza di crisi convulsive rispetto al basale. Tuttavia, tale misura è bassa, poiché una riduzione del 50% non ha mostrato un beneficio clinico per la qualità di vita e la salute dei pazienti epilettici. Tale politica ha, inoltre, portato all'approvazione sul mercato di farmaci antiepilettici senza una dimostrata superiorità rispetto ai vecchi farmaci. Sono stati, pertanto, proposti di recente nuovi disegni di studi clinici che non tengono conto dell'uso del controllo con placebo. Un'ulteriore preoccupazione è che i disegni attuali non considerino l'eterogeneità delle cause e la gravità della patologia nei pazienti con epilessia refrattaria.

La disponibilità di molti farmaci antiepilettici introdotti negli ultimi trenta anni ha fornito maggiori chance terapeutiche per le diverse forme di epilessia, anche se il 20-30% dei pazienti non presenta un pieno controllo delle crisi convulsive e sono ad alto rischio di comorbidità neuropsichiatriche. La gestione dell'epilessia richiede, pertanto, urgentemente nuovi farmaci antiepilettici che abbiano una migliore efficacia e un migliore profilo di tollerabilità rispetto a quelli ad oggi disponibili.

Parole chiave: farmaci antiepilettici, epilessia, revisione.

Conflitti d'interesse: DS ha dichiarato di aver avuto compensi nei precedenti 2 anni da Eisai, Sun, UCB e Viropharma, senza alcuna correlazione con il manoscritto. SCS: nessun conflitto dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014 Feb 28;348:g254.

Efficacia e sicurezza di una strategia invasiva precoce dopo fibrinolisi, stratificata in base all'uso di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa durante l'intervento coronarico percutaneo: un sottogruppo di analisi pre-specificato dello studio TRANSFER-AMI
A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

In molti studi clinici l'intervento coronarico percutaneo (PCI) dopo fibrinolisi è stato associato all'aumento del rischio di eventi ischemici procedurali e ad altri esiti sfavorevoli. Al contrario, lo studio Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI) ha dimostrato che una strategia invasiva precoce routinaria riduce significativamente l'incidenza di una combinazione di esiti quali decesso, re-infarto, ischemia ricorrente, insorgenza o aggravamento di insufficienza cardiaca, shock cardiogeno nei 30 giorni successivi all'intervento. In questo studio sono stati ampiamente utilizzati gli inibitori GP IIb/IIIa per ottenere una rapida inibizione piastrinica durante intervento precoce dopo fibrinolisi. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di una PCI precoce dopo fibrinolisi nel contesto di una inibizione piastrinica mediata dal recettore GP IIb/IIIa non è stata ben studiata.

Considerato il potenziale effetto modulatore degli inibitori della GP IIb/IIIa sull'efficacia di PCI precoce dopo fibrinolisi, gli autori, in questa sotto-analisi di TRANSFER-AMI, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di una strategia invasiva precoce in relazione all'uso degli inibitori GP IIb/IIIa.

Lo studio TRANSFER-AMI ha randomizzato 1059 pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) ad una delle due strategie: 1- trasferimento di routine ad un impianto PCI per angiografia coronarica precoce e PCI entro 6 ore dalla fibrinolisi; o 2- terapia standard con trasferimento rapido solo nei casi di fibrinolisi fallita. La randomizzazione è stata condotta da un centro coordinatore regionale e stratificata in base

all'area geografica ed all'età. I pazienti sono risultati idonei allo studio se avevano uno STEMI anteriore, o uno STEMI inferiore con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: pressione sistolica < 100 mmHg, frequenza cardiaca > 100 battiti/min, classe Killip II – III, depressione ST 2 mm nelle derivazioni anteriori, o coinvolgimento ventricolare destro indicato da elevazione del segmento ST 1 mm nella derivazione destra (V4). I pazienti sono stati esclusi se avevano avuto uno shock cardiogeno prima della randomizzazione, PCI entro il mese precedente o precedente intervento di bypass arterio-coronarico o se era stato effettuato tempestivamente un PCI primario (per esempio, tempo door-to balloon anticipato <60 min). Il protocollo dello studio prevedeva obbligatoriamente l'uso di dose standard di tenecteplase, aspirina, e anticoagulazione con eparina non frazionata o enoxaparina in pronto soccorso. In aprile 2005, il protocollo di studio è stato modificato per raccomandare l'uso di clopidogrel al momento della fibrinolisi. Per i pazienti con età 75 anni, è stata raccomandata una dose iniziale di 300 mg e 75 mg per i pazienti con età > 75 anni. E' stato permesso l'uso degli inibitori del GP IIb/IIIa ai centri partecipanti durante PCI e per 12-18 ore dopo PCI a discrezione del personale operante nei centri partecipanti. Gli inibitori del GP IIb/IIIa non sono stati utilizzati prima dell'angiografia coronarica o nei pazienti che non erano sottoposti a PCI. L'endpoint primario dello studio TRANSFER-AMI consisteva in un endpoint composito di morte, re-infarto, ischemia ricorrente, insorgenza o aggravamento dell'insufficienza cardiaca o shock cardiogeno a 30 giorni dall'intervento. Gli endpoints secondari erano un endpoint composito di morte/reinfarto a 6 mesi e incidenza di sanguinamento durante l'ospedalizzazione.

Tra i 1059 pazienti arruolati in TRANSFER-AMI, 695 pazienti (65.6%) hanno ricevuto un inibitore GP IIb/IIIa durante PCI. Gli inibitori GP IIb/IIIa sono stati utilizzati nel gruppo con strategia invasiva precoce ed in quello standard, rispettivamente nel 83,6% e 81,2% di PCI. E' stata osservata un'eterogeneità significativa ($p < 0.001$) nell'efficacia di una strategia invasiva precoce in confronto alla terapia standard, con l'uso di inibitori GP IIb/IIIa (endpoint primario rispettivamente 9,6% vs 22,3%, $p < 0,001$) e senza uso di inibitori GP IIb/IIIa (endpoint primario rispettivamente 14,8 % vs 10,4%, $p = 0,21$). I pazienti trattati con inibitori GP IIb/IIIa hanno riportato punteggi di rischio Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) inferiori rispetto a quelli senza uso di inibitori GP IIb/IIIa (mediana 121 vs 130, $p < 0.001$). I soggetti che non sono stati trattati con inibitori GP IIb/IIIa erano per la maggior parte di sesso femminile, anziani e con storia di precedente infarto miocardico. Dopo aggiustamento per un'interazione tra il punteggio di rischio GRACE ed il trattamento assegnato, l'eterogeneità nell'efficacia di una strategia invasiva precoce rispetto all'uso degli inibitori GP IIb/IIIa, non è risultata significativamente maggiore (p interazione=0.08).

Questa sotto analisi dello studio TRANSFER-AMI ha dimostrato un'eterogeneità apparente nell'efficacia di una strategia invasiva precoce in relazione all'uso degli inibitori GP IIb/IIIa. Una strategia invasiva precoce è stata associata ad una riduzione dell'endpoint primario tra i pazienti che ricevevano gli inibitori GP IIb/IIIa, ma non tra quelli che non li ricevevano. In seguito ad aggiustamento per interazione, le differenze nell'efficacia di una strategia invasiva precoce rispetto all'uso degli inibitori GP IIb/IIIa, sono risultate non significative. Questo suggerisce che l'eterogeneità nell'effetto di una strategia invasiva precoce con gli inibitori GP IIb/IIIa è in parte dovuta a: 1) un'associazione tra il rischio basale e l'uso di inibitori GP IIb/IIIa; 2) un'eterogeneità sottostante nell'efficacia di una strategia invasiva precoce in relazione al rischio basale. E' possibile che i clinici abbiano personalizzato l'uso degli inibitori GP IIb/IIIa e ciò abbia contribuito a creare associazione tra l'uso di inibitori GP IIb/IIIa ed il rischio basale. Pertanto questa analisi ha dimostrato che la differenza apparente nell'efficacia di una strategia invasiva precoce con l'uso di inibitori GP IIb/IIIa, è dovuta all'effetto di confondenti piuttosto che all'uso di inibitori GP IIb/IIIa. I pazienti che durante il periodo di studio, non sono stati trattati con inibitori GP IIb/IIIa, avevano un punteggio di rischio GRACE maggiore rispetto a quelli trattati. L'eterogeneità dell'effetto del trattamento in relazione al rischio basale, che avrebbe portato ad un'associazione tra l'uso di inibitori GP IIb/IIIa ed il rischio basale, sembra un effetto modulatore dell'uso di inibitori GP IIb/IIIa sull'efficacia di una strategia invasiva precoce. L'analisi ha rilevato che la sicurezza di una strategia invasiva precoce, in confronto alla terapia standard, non differisce significativamente tra gli utilizzatori di inibitori GP IIb/IIIa. Inoltre, è stata osservata un'incidenza assoluta più bassa di sanguinamento tra i pazienti trattati con inibitori GP IIb/IIIa, rispetto ai non trattati, probabilmente dovuta a fattori di confondimento. Infatti, i pazienti non trattati con gli inibitori GP IIb/IIIa erano più anziani e con valori di creatinina elevati (fattori sono associati a

sanguinamento ed inclusi nel punteggio di rischio GRACE). Questo potrebbe essere uno dei motivi del ricorso a terapia personalizzata da parte degli specialisti che hanno individuato i pazienti ad alto rischio di sanguinamento prima di iniziare il trattamento con gli inibitori GP IIb/IIIa. Questo studio presenta alcuni limiti: 1) TRANSFER-AMI non è uno studio in cieco e la decisione di utilizzare gli inibitori GP IIb/IIIa è stata presa dopo la randomizzazione a discrezione degli sperimentatori. Per questa ragione sono state rilevate possibili interazioni aggiuntive tra le caratteristiche basali, la randomizzazione, il decorso clinico precoce e la decisione sull'uso di inibitori GP IIb/IIIa. Per valutare il potenziale effetto dei fattori di confondimento, gli autori hanno condotto un'analisi supplementare limitata ai pazienti sottoposti a PCI ed aggiustata per l'interazione nota tra il punteggio di rischio GRACE ed il trattamento assegnato. Ma, poiché l'uso degli inibitori GP IIb/IIIa non era randomizzato, non è stato possibile separare un vero effetto modulatore dell'uso di inibitori GP IIb/IIIa dagli effetti dei confondenti non misurati.

L'uso di inibitori GP IIb/IIIa durante PCI non ha dimostrato un effetto modulatore significativo sulla sicurezza o efficacia di una strategia invasiva precoce post-fibrinolisi in seguito ad aggiustamento per le differenze nel punteggio di rischio GRACE.

Parole chiave: inibitori GP IIb/IIIa, PCI, analisi di sottogruppo pre-specificata

Conflitto di interessi: Lo studio TRANSFER-AMI è stato finanziato dal Canadian Institute of Health Research e da un unrestricted grant di Roche Canada. SGG: ha ricevuto compensi per oratore, onorari di consulenza, contributo di ricerca da Abbott, Roche, Bristol Myers Squibb e Sanofi Aventis; WJC, DF, BB, VD: hanno ricevuto compensi per oratore, onorari di consulenza, contributo di ricerca da Abbott, Roche e Sanofi Aventis; JD: ha ricevuto compensi per oratore, onorari di consulenza, contributo di ricerca da Abbott, Roche Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Servier and Sanofi Aventis; EAC: ha ricevuto compensi per oratore, onorari di consulenza, contributo di ricerca da Abbott, Roche, Eli Lilly, Medtronic e Sanofi Aventis; RM: ha ricevuto compensi per oratore, onorari di consulenza, contributo di ricerca da Abbott, Roche, Bristol Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly, AstraZeneca, Astellas e Sanofi Aventis; ATY: ha ricevuto compensi per oratore, onorari di consulenza, contributo di ricerca da Sanofi Aventis e Bristol Myers Squibb.

Riferimenti bibliografici

Russo JJ et al. Efficacy and safety of a routine early invasive strategy after fibrinolysis stratified by glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use during percutaneous coronary intervention: a pre-specified subgroup analysis of the TRANSFER-AMI randomized controlled trial. *Heart*. 2014 Jan 21. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305231. [Epub ahead of print].

Valutazione dell'incidenza di condilomi in rapporto al numero di dosi di vaccino quadrivalente per il papilloma virus umano

A cura del Dott. Vincenzo Urso

I sierotipi del virus del papilloma umano (HPV) 16 e 18 sono implicati nell'insorgenza di diversi tipi di cancro compreso quello della cervice uterina. Il vaccino quadrivalente offre protezione contro i sierotipi di HPV 16, 18, 6 e 11 mentre il bivalente solo verso i sierotipi 16 e 18. I sierotipi 6 e 11 sono responsabili di più del 90% dei casi di verruche genitali. Le verruche genitali rappresentano il principale end-point misurabile dopo vaccinazione anti HPV grazie al breve periodo di tempo che intercorre tra l'infezione virale e la comparsa della lesione cutanea. Tra il 2007 e il 2011 in Svezia è stata promossa una campagna di vaccinazione anti HPV gratuita e diretta a ragazze di età compresa tra 13 e 18 anni. La copertura vaccinale raggiunta in tale popolazione è stata del 25% nel 2010 ed il 99% delle ragazze vaccinate ha ricevuto il vaccino quadrivalente. Sia il vaccino quadrivalente sia il vaccino bivalente vengono attualmente somministrati in 3 dosi e tale procedura comporta un incremento dei costi per lo stato oltre che problemi correlati all'attuabilità della vaccinazione. Non è chiaro tuttavia se è davvero necessario assicurare la somministrazione delle 3 dosi di vaccino al fine di garantire una protezione completa nei confronti del virus HPV. In alcuni piccoli studi, infatti, si sono ottenuti risultati di pari efficacia con meno di 3 dosi di vaccino.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'esistenza di correlazione tra numero di dosi di vaccino quadrivalente anti HPV somministrate e insorgenza di condilomi in giovani donne svedesi tramite indagine basata su popolazione.

L'intera coorte in aperto di ragazze e giovani donne, nel range di età tra 10 e 24 anni, residenti in Svezia, veniva seguita dal 1 gennaio 2006 al 31 dicembre 2010 per la vaccinazione contro HPV e l'insorgenza di condilomi. Le ragazze venivano inserite nella coorte dal compimento del decimo anno di età o in qualsiasi momento dopo il 1 Gennaio 2006. Le ragazze venivano seguite nel tempo fino ad uno dei seguenti eventi: il compimento del 25esimo anno di età; 31 Dicembre 2010; decesso; vaccinazione con vaccino bivalente; diagnosi di condiloma. Allo scopo di valutare l'incidenza di nuovi casi di condilomatosi rispetto al numero di dosi di vaccino somministrate, venivano escluse le donne con anamnesi positiva per condiloma prima dell'ingresso nel follow-up. Venivano inoltre escluse le donne che erano emigrate prima del 31 Dicembre 2002 perché non si poteva ottenere di queste una storia clinica aggiornata. Erano esclusi inoltre tutti soggettive pazienti decedute prima del follow-up e le pazienti che avevano assunto il vaccino bivalente prima del follow-up. I dati venivano raccolti utilizzando i registri dei dati di salute basati sulla popolazione Svedese. I dati riguardanti lo stato di esposizione alla vaccinazione erano recuperati attraverso il registro vaccinazioni Svedese ed il registro dei farmaci prescritti e ancora mediante il registro dei pazienti. La condizione di condilomatosi veniva definita mediante l'utilizzo del registro dei farmaci prescritti ed il registro dei pazienti. Le cause di morte venivano ricercate attraverso i registri delle cause di morte e lo stato di emigrazione attraverso i registri di emigrazione. I casi di condiloma venivano definiti dalla prima diagnosi di condiloma osservata mediante il registro dei pazienti o tramite il registro di prescrizioni di farmaci. L'International Statistical Classification of Disease, Tenth Revision (ICD-10) codice A63.0 veniva utilizzata come principale contributo per la diagnosi di condilomatosi. La prescrizione di Imiquimod e Podofilottossina, i due trattamenti farmacologici disponibili per la cura dei condilomi, veniva identificata mediante il sistema Anatomico Terapeutico Chimico (ATC) ricercando i codici D06BB04 e D06BB10 rispettivamente. I dati di vaccinazione per i due vaccini bivalente e quadrivalente erano estratti dal registro Svedese di vaccinazioni ed integrati con il registro dei farmaci prescritti (codici ATC J07BM01 e J07BM02) se i dati di vaccinazione fossero risultati incompleti.

Il tempo medio (SD) di follow-up è stato di 3.8 (1.6) anni. Venivano escluse dall'analisi 1596 donne perché avevano eseguito la vaccinazione bivalente e 715 donne per decesso. Un totale di 1.045.165 individui nella coorte di studio ha contribuito a determinare 3.995.631 persone-anno, con 20.383 casi incidenti di condiloma durante il follow-up, inclusi 322 casi comparsi dopo la somministrazione di almeno una dose di vaccino. Per l'analisi riguardante la prima dose di vaccino, 115.197 donne contribuivano a determinare 27.810 persone-anno. Per la seconda dose 107.338 soggetti contribuivano a determinare 45.469 persone-anno, e per la terza dose 89.836 donne contribuivano a determinare 121.055 persone-anno. Il tempo medio (SD) trascorso tra la prima e, la seconda dose è stato di 2.35 (1.44) mesi e tra la seconda e la terza dose di 4.35 (1.53) mesi. La curva d'incidenza cumulativa per condilomi comparsi per le donne che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino e le donne non vaccinate risultava ravvicinata e parallela fino al terzo mese di follow-up ($t=96$ giorni), mentre le due curve tendevano a separarsi progressivamente fino a 365 giorni. Tra le giovani donne vaccinate per la prima volta all'età da 10 a 13 anni, la somministrazione di 3 dosi di vaccino era associata a un rapporto del tasso di incidenza (Incidence Rate Ratio, IRR) di 0.08 (95% CI, 0.02-0.30). Nessun caso di condiloma veniva riscontrato dopo la somministrazione di 1 o 2 dosi di vaccino. La comparazione delle donne vaccinate per la prima volta nell'età compresa tra 10 e 16 anni con le donne non vaccinate mostrava per 3 dosi un IRR per condilomi di 0.18 (95% CI, 0.15-0.22), il che corrispondeva ad una differenza del tasso di incidenza (Incidence Rate Difference, IRD) di 459 casi (95% CI, 437-482) per 100.000 persone anno. 2 dosi di vaccino erano associate ad un IRR di 0.29 (95% CI, 0.21-0.40; IRD, 400; 95% CI, 346-454), e 1 dose di vaccino risultava associata ad un IRR di 0.31 (95% CI, 0.20-0.49; IRD 384; 95% CI, 305-464). La somministrazione di 3 vs 2 dosi era associata ad un IRR di 0.63 (95% CI, 0.43-0.93). Il tasso di incidenza (Incidence Rate, IR) per 3 dosi era di 101 casi (95% CI, 80-122) per 100.000 persone-anno vs 160 casi (95% CI, 107-214) per 2 dosi, che corrispondeva ad un IRD di 59 casi (95% CI, 2-117) per 100.000 persone anno. Comparando le donne vaccinate per la

prima volta nell'età compresa tra 17 e 19 anni con le donne non vaccinate, la somministrazione di 3 dosi di vaccino era associata a un IRR di 0.23 (95% CI, 0.18-0.29; IRD, 433; 95% CI, 403-462), 2 dosi determinavano un IRR di 0.35 (95% CI, 0.26-0.47; IRD, 365; 95% CI, 307-424), e 1 dose un IRR di 0.71 (95% CI, 0.55-0.92; IRD, 162; 95% CI, 58-266). L'IRR per 3 dosi era di 128 casi (95% CI, 99-156) per 100.000 persone-anno vs 195 casi (95% CI, 137-253) per 2 dosi, che corrispondeva a un IRD di 67 casi (95% CI, 3-132) per 100.000 persone-anno. Il più basso IRR dopo 1 dose di vaccino per coloro che erano state vaccinate tra i 10 e i 16 anni rispetto alla fascia di età da 17 a 19 anni non era modificato. L'associazione di 2 dosi (IRR, 0.27; 95% CI, 0.15-0.51) e 3 dosi (IRR, 0.18; 95% CI, 0.14-0.22) con l'incidenza di condiloma restava immodificata quando la vaccinazione veniva misurata come esposizione fissa al termine del follow-up.

In conclusione da questo studio si evince che sebbene la massima riduzione del rischio di comparsa di condiloma si ottenga mediante somministrazione di tre dosi di vaccino quadrivalente per il papilloma virus umano, la somministrazione di due dosi risultava associata a un'importante riduzione del rischio particolarmente nelle ragazze di età inferiore a 17 anni vaccinate per la prima volta.

Limiti dello studio: potrebbe essere possibile che i dati provenienti dai registri sottostimino il reale numero di casi di condiloma; inoltre, una parte delle pazienti potrebbe non ricercare cure mediche sia perché le lesioni risultano paucisintomatiche o asintomatiche sia perché non possono pienamente usufruire dei servizi sanitari. Altre pazienti potrebbero aver ricevuto cure in strutture private e potrebbero essere state trattate con trattamenti non farmacologici (es. crioterapia, laser terapia) per cui non sarebbero risultate in alcun registro pubblico.

Parole chiave: cancro cervice, HPV, vaccinazione, quadrivalente, condilomatosi.

Conflitto di interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: Herweijer et al. Association of Varying Number of Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine With Incidence of Condyloma. JAMA Feb 12 2014 volume 311, number 6.

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 responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) 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 di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)

[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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DI SCLAMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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.