



Newsletter numero 149 del 15.07.2014

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

- Efficacia del vaccino contro l'influenza grave confermata laboratoristicamente nei bambini: risultati di due stagioni consecutive in Italia
- Effetti di una singola somministrazione di succo di mela sulla farmacocinetica di enantiomeri fexofenadina
- Uso di ansiolitici e ipnotici nel primo trimestre di gravidanza e rischio di anomalie congenite maggiori: uno studio di coorte nella popolazione del Regno Unito
- Efficacia di dapagliflozin in combinazione con ipoglicemizzanti nel trattamento del diabete mellito di tipo 2: metanalisi di studi clinici randomizzati
- Studio multicentrico randomizzato e controllato valutante l'effetto dell'aggiunta di melatonina a rilascio prolungato sulle funzioni cognitive ed il sonno in pazienti con Alzheimer di grado lieve-moderato
- Trattamento farmacologico per il disturbo da deficit di attenzione/iperattività e comportamento suicida: studio basato su registri

Efficacia del vaccino contro l'influenza grave confermata laboratoristicamente nei bambini: risultati di due stagioni consecutive in Italia*A cura della Dott.ssa Francesca Groppa*

L'influenza stagionale rappresenta una causa importante di morbilità e mortalità, soprattutto per il rischio di infezioni batteriche secondarie, che è più elevato nei bambini e negli anziani. Nei bambini < 5 anni di età il peso della malattia è più elevato, probabilmente a causa dell'immaturità immunologica. La vaccinazione antinfluenzale è considerata un intervento preventivo efficace e ogni Paese è responsabile della sua programmazione a livello nazionale e della definizione dei gruppi a rischio. In Italia, come nella maggior parte dei Paesi Europei, la vaccinazione è raccomandata primariamente nei bambini affetti da patologie croniche. Durante le stagioni 2011-2012 e 2012-2013, la composizione dei vaccini variava solo per il ceppo del virus B (B/Wisconsin e B/Brisbane, che appartengono rispettivamente al lineage B-Yamagata e B-Victoria), mentre gli antigeni A(H1N1) e A(H3N2) erano presenti in entrambi.

Gran parte delle evidenze disponibili sull'efficacia della vaccinazione in ambito pediatrico deriva da studi clinici e riguarda quasi esclusivamente bambini sani. I dati sono carenti sia nei bambini con patologie croniche, per i quali è raccomandata, che in quelli tra 6 e 23 mesi, considerati un gruppo target per l'immunizzazione dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Sebbene abbiano adottato definizioni di outcome eterogenee, l'efficacia stimata nei suddetti studi era del 70% circa, rispetto al 40% di quella stimata nella pratica clinica.

L'obiettivo dello studio era determinare l'efficacia del vaccino antinfluenzale stagionale nel prevenire visite di Pronto Soccorso e ricoveri ospedalieri per patologie simil-influenzali confermate laboratoristicamente, in un'ampia popolazione pediatrica italiana, nel corso di due stagioni consecutive.

È stato condotto uno studio caso-controllo, durante le stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013, in 11 tra reparti e ospedali pediatrici di sette regioni italiane. Erano eleggibili per lo studio bambini > 6 mesi visitati in Pronto Soccorso, ai quali era stata fatta diagnosi di patologia simil-influenzale così definita: nei bambini > 5 anni, insorgenza improvvisa di febbre ≥ 38 °C, della durata ≥ 24 ore, associata ad almeno un sintomo respiratorio (tosse, mal di gola, corizza) e almeno un sintomo generale (cefalea, astenia, malessere); nei bambini di età 6 mesi - 5 anni, in associazione alla febbre ≥ 38 °C, presenza di segni e sintomi generali quali assunzione inadeguata di liquidi o alimenti, vomito e/o diarrea, sintomi respiratori. Sono stati arruolati tutti i bambini ospedalizzati o ammessi in un'unità di osservazione breve (≤ 24 ore) e, in alcuni centri, anche quelli dimessi dal Pronto Soccorso. I dati sono stati raccolti da infermieri e medici addestrati con un'intervista ai genitori, durante le visite o il ricovero dei bambini. Mediante un questionario strutturato sono stati raccolti dati demografici, anamnesi di patologie croniche, data della vaccinazione e tipo di vaccino. I bambini sono stati considerati vaccinati se avevano ricevuto almeno una dose più di 14 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi. In tutti è stato eseguito un test microbiologico di conferma per l'influenza, raccogliendo campioni nasofaringei e analizzandoli tramite real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)*. I bambini positivi a uno dei virus contenuti nel vaccino stagionale sono stati inclusi nei casi, quelli con test negativo nei controlli. L'arruolamento e i test di laboratorio sono stati concentrati nei periodi epidemici (1 febbraio - 31 marzo 2012 e 14 gennaio - 15 marzo 2013). L'outcome era l'efficacia del vaccino antinfluenzale aggiustata per l'età.

Sono stati arruolati 704 bambini di età compresa tra 6 mesi e 16 anni, dei quali 262 positivi per un virus influenzale e 442 negativi. I bambini ospedalizzati erano 56% (n=148) tra i casi e 75% (n=332) tra i controlli. La proporzione dei casi andava dal 12% al 56% nei centri. Il test microbiologico è stato eseguito il giorno stesso dell'insorgenza dei sintomi nel 69% dei casi e 55% dei controlli ed entro 2 giorni rispettivamente nel 97% e nel 93%. Tra i casi, il virus B è stato identificato in 126 bambini (48%), il virus A(H1N1) in 59 (23%), un virus A non specificato in 33 (13%), A(H1N1) pdm09 in 22 (8%) e A(H3N2) in 22 (8%). Nella stagione 2012-2013, sono stati caratterizzati 40 dei 126 casi positivi per il virus B: appartenevano tutti al lineage B/Yamagata/16/88.

I casi avevano un'età maggiore dei controlli (46 mesi [range interquartile 26-71] vs 29 mesi [15-54], $p < 0,001$), mentre il genere (femmine 45% vs 47%) e la prevalenza di patologie croniche (18% vs 15%) erano simili nei due gruppi, così come la durata mediana dei sintomi

prima della visita in Pronto Soccorso (3 vs 2 giorni) e il livello di febbre (mediana 39°C in entrambi). La tosse era il sintomo più frequentemente associato sia nei casi che nei controlli (85% vs 83%), seguita da rinorrea (47% vs 49%), malessere (42% vs 38%), mal di gola (32% vs 31%) e astenia (24% vs 20%). Vomito o diarrea erano più frequenti nei bambini più piccoli (40% in quelli ≤ 5 anni, 21% >5 anni). Il 68% dei bambini è stato ricoverato attraverso il Pronto Soccorso e la durata media del ricovero non differiva significativamente tra casi e controlli (3,6 vs 4,3 giorni rispettivamente, $p=0.20$). Solo 25 bambini (4%) erano stati vaccinati contro l'influenza nel periodo dello studio (7 casi e 18 controlli), 12 dei quali (46%) erano affetti da una patologia cronica (asma, allergia, cardiomiopatia, atrofia muscolare spinale [SMA 1 o 2], immunodeficienza, anemia aplastica, morbo celiaco, sindrome di West). L'efficacia complessiva del vaccino aggiustata per età era 38% (95% IC: da -52% a 75%), leggermente inferiore nella stagione 2012-2013 (26%; 95% IC: da -153% a 78%). Tre casi vaccinati su 7 erano positivi a un virus A non specificato ($n=1$) o A/H3N2 ($n=2$) nella stagione 2011-2012, mentre i restanti 4 erano positivi per il virus B nella stagione 2012-2013. Nove bambini (1 caso e 8 controlli) hanno ricevuto due dosi del vaccino nella stessa stagione (efficacia 79%; 95% IC: da -57 a 100%). L'efficacia era maggiore nei bambini ospedalizzati (53%; 95% IC: da -45% a 85%).

Lo studio ha stimato una riduzione grazie al vaccino di circa il 40% delle visite di Pronto Soccorso e dei ricoveri per i bambini con patologie simil-influenzali, sebbene non statisticamente significativa e con ampi intervalli di confidenza. La minor efficacia vaccinale osservata nella stagione 2012-2013 potrebbe essere spiegata dal fatto che nel vaccino era stato incluso il lineage B/Brisbane, ma i dati hanno mostrato che era il B/Yamagata a circolare. La principale limitazione deriva dalla scarsa copertura vaccinale osservata, a causa della quale non è stato possibile condurre analisi stratificate per variabili di interesse quali: tipo di virus/vaccino, gruppi di età, presenza di patologie croniche e status vaccinale precedente.

Lo studio supporta l'efficacia del vaccino antinfluenzale stagionale nel prevenire le visite di Pronto Soccorso e i ricoveri ospedalieri per patologie simil-influenzali nei bambini, sebbene le stime non siano statisticamente significative e con ampi intervalli di confidenza. Sono necessarie revisioni sistematiche e metanalisi dei dati disponibili per fornire prove più consistenti che permettano di raccomandare il vaccino antinfluenzale anche per i bambini sani.

Parole chiave: vaccino antinfluenzale; bambini; studio caso-controllo.

Riferimento Bibliografico: Mennitti-Ippolito F, Da Cas R et al. Vaccine effectiveness against severe laboratory-confirmed influenza in children: Results of two consecutive seasons in Italy. Vaccine 2014. pii: S0264-410X(14)00849-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.048. [Epub ahead of print]

Note

*RT-PCR: metodica di analisi che abbina l'azione della trascrittasi inversa con la reazione a catena della polimerasi, consentendo di amplificare una molecola di DNA partendo da un insieme di RNA estratti dalle cellule da studiare.

Effetti di una singola somministrazione di succo di mela sulla farmacocinetica di enantiomeri fexofenadina

A cura di Dott. Andrea Tarozzi

Le interazioni farmacologiche mediate dai polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATPs) possono modificare in modo significativo sia la biodisponibilità di farmaci somministrati per via orale sia la clearance totale di farmaci. Gli OATPs sono proteine di trasporto transmembrana espresse nei principali organi coinvolti nella distribuzione, nel metabolismo e nell'escrezione di farmaci come la barriera ematoencefalica, l'intestino tenue, il fegato e il rene.

In questo contesto è noto che i succhi di frutta sono responsabili d'interazioni farmacologiche con farmaci substrato di OATPs. I succhi di pompelmo e arancia inibiscono l'attività di OATP1A2 e OATP2B1, trasportatori espressi a livello dell'intestino tenue, diminuendo la biodisponibilità orale di diversi farmaci come aliskiren, celiprololo, tanilolo, atenololo, ciprofloxacina, e

fexofenadina. Recenti studi mostrano che anche i succhi di mela possono diminuire la biodisponibilità orale di aliskiren e fexofenadina. A supporto di queste evidenze studi in vitro registrano che il succo di mela ha un'elevata capacità di inibire selettivamente il trasportatore OATP2B1.

La somministrazione di racemo di fexofenadina (antistaminico anti H₁) mostra una biodisponibilità stereoselettiva con una concentrazione plasmatica di enantiomero destrogiro (R) di fexofenadina circa 1,5 volte superiore a quella dell'enantiomero levogiro (S). L'assorbimento di fexofenadina dipende principalmente da proteine di trasporto come la glicoproteina-P, gli OATPs e i trasportatori per l'estruzione di farmaci e tossine 1 (MATE1). Preliminari studi in vitro hanno evidenziato che l'attività degli enantiomeri di fexofenadina è uguale in cellule che esprimono la glicoproteina-P, OATP1B3 e MATE1. Comunque, non è chiaro il contributo della proteina OATP2B1 sia alla biodisponibilità stereo selettiva di enantiomeri di fexofenadina sia alle interazioni stereoselettive con succhi di frutta.

L'obiettivo dello studio clinico è stato quello di valutare se la somministrazione di una singola dose di succo di mela modifica la farmacocinetica di enantiomeri di fexofenadina. A supporto di questo studio clinico sono stati condotti anche studi in vitro di uptake cellulare in oociti che esprimono OATP2B1.

Il disegno sperimentale ha previsto uno studio clinico randomizzato, aperto, cross-over, in due fasi diverse con un intervallo di almeno 2 settimane. Sono stati arruolati 14 soggetti giapponesi sani (10 maschi e 4 donne), con un'età e un peso medio, rispettivamente, di 24,9 anni (deviazione standard di $\pm 5,7$ con un intervallo di 20-42 anni) e 57,5 kg (deviazione standard di $\pm 8,3$ con un intervallo di 44-70 kg). I soggetti non hanno assunto farmaci, succhi di frutta, di pompelmo, arancia o mela nei 7 giorni precedenti le due fasi dello studio randomizzato. Inoltre, durante lo studio i soggetti non potevano consumare bevande come alcool, tè e caffè. Dopo una notte a digiuno, i soggetti hanno assunto contemporaneamente una dose di 60 mg di racemo di fexofenadina cloridrato (una miscela di 30 mg di ogni enantiometro, Allegra[®], Sanofi-Aventis, Giappone) e 400 mL di acqua o succo di mela (Shiny Apple[®], Aomoriken Ringo Juice Co. Ltd., Giappone). Prima della somministrazione di racemo di fexofenadina e dopo intervalli regolari di 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 ore sono stati eseguiti dei prelievi ematici e determinate le concentrazioni degli enantiomeri di fexofenadina nel plasma. In parallelo, sono state determinate anche le concentrazioni degli enantiomeri di fexofenadina nelle urine prima e dopo 24 ore la somministrazione di racemo di fexofenadina. Tutte le concentrazioni sono state determinate mediante HPLC. In parallelo, sono stati eseguiti esperimenti di uptake cellulare di 100 μ M di R- e S-fexofenadina, in presenza o assenza di succo al 10% di mela, in oociti di *Xenopus laevis* che esprimono OATP2B1.

L'analisi dei parametri di farmacocinetica degli enantiomeri di fexofenadina è stata eseguita con un metodo non compartimentale standard usando WinNonlin (Pharsight Co., Mountain View, California, versione 4.0.1). I parametri studiati sono la massima concentrazione plasmatica (C_{max}), il tempo di raggiungimento di C_{max} (t_{max}), l'area di concentrazione sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC), l'emivita plasmatica ($t_{1/2}$) e la clearance renale (CL_{renale}). La CL_{renale} è stata determinata usando la seguente equazione: $CL_{renale} = Ae_{0-24} / AUC_{0-24}$, dove Ae corrisponde alla quantità di farmaco escreto nelle urine in un periodo di 24 ore.

Dall'analisi dei parametri di farmacocinetica si evidenziava che la singola somministrazione di succo di mela riduceva le concentrazioni plasmatiche di entrambi gli enantiomeri di fexofenadina rispetto a quelli registrati con la somministrazione di acqua e modificava tutti i parametri di farmacocinetica tranne $t_{1/2}$. La somministrazione di succo di mela diminuiva significativamente i valori di AUC_{0-24} di R- e S-fexofenadina, rispettivamente, del 49 e del 59% ($P < 0,001$ per entrambi gli enantiomeri) e prolungava la t_{max} di entrambi gli enantiomeri. Questo effetto inibitorio era significativamente diverso tra R- e S-fexofenadina ($P < 0,001$). In particolare, il succo di mela diminuiva il rapporto S/R di AUC_{0-24} da 0,67 a 0,50 (95% CI, 0,45 e 0,54) ($P < 0,001$). Negli studi in vitro, eseguiti in parallelo, il medesimo succo di mela inibiva l'uptake cellulare mediato da OATP2B1 di R- e S-fexofenadina, rispettivamente del 65 e 64%

($P < 0,001$ per entrambi gli enantiomeri). Questo effetto inibitorio in vitro era simile per entrambi gli enantiomeri ($P = 0,888$).

Dall'analisi delle urine è emerso che il succo di mela riduceva la Ae_{0-24} di R- e S-fexofenadina, rispettivamente, del 54 e 58%. Comunque i valori di Ae_{0-24} non erano statisticamente diversi tra gli enantiomeri ($P = 0,172$). In particolare, il succo di mela aumentava leggermente il rapporto S/R di CL_{renale} da 1,71 (95% CI, 1,58 e 1,84) a 2,19 (95% CI, 1,88 e 2,50) senza raggiungere la significatività statistica ($P = 0,081$).

Nel loro insieme i risultati di questo studio dimostrano che il trasporto mediato da OATP2B1 è stereoselettivo e che l'assorbimento intestinale superiore di R-fexofenadina potrebbe essere riconducibile alla maggiore affinità di OATP2B1 per l'enantiomero R. L'inibizione di OATP2B1 e di assorbimento stereoselettivo da parte del succo di mela conferma queste evidenze scientifiche. Dai risultati emerge, inoltre, un'escrezione renale stereoselettiva a favore di S-fexofenadina che coinvolge trasportatori di membrana che al momento non sono noti. Questa differenza di clearance reale potrebbe spiegare, in parte, i valori più bassi di AUC di S-fexofenadina. Il succo di mela, comunque, non cambia i parametri di CL_{renale} e $t_{1/2}$ di ogni enantiomero di fexofenadina. Queste evidenze sottendono, quindi, che l'inibizione di OATP2B1 da parte del succo di mela non contribuisce all'escrezione renale stereoselettività di fexofenadina e suggeriscono il coinvolgimento di altri trasportatori e/o fattori.

In conclusione, lo studio clinico suggerisce che il trasportatore transmembrana OATP2B1 svolge un ruolo importante nell'assorbimento intestinale stereoselettivo di fexofenadina e che una singola somministrazione di succo di mela è sufficiente per inibire il trasporto intestinale mediato da OATP2B1 di entrambi gli enantiomeri.

Conflitti d'interesse: autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

Parole chiave: enantiomeri, fexofenadina, succo di mela, OATP2B1, farmacocinetica.

Riferimenti bibliografici: Akamine et al. Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jun 7. [Epub ahead of print].

Uso di ansiolitici e ipnotici nel primo trimestre di gravidanza e rischio di anomalie congenite maggiori: uno studio di coorte nella popolazione del Regno Unito

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Nel Regno Unito, così come negli altri paesi, circa il 3% delle donne in trattamento con ansiolitici, ipnotici e antidepressivi per disturbi depressivi e di ansia è nella prima fase della gravidanza. Considerate i possibili effetti teratogeni di esposizioni materne prenatali a farmaci, l'impegno di questi farmaci nel primo trimestre di gravidanza desta un crescendo di preoccupazioni sui potenziali effetti tossici sul nascituro. Attualmente, se da un lato la ricerca ha focalizzato l'attenzione sull'impiego in gravidanza dei farmaci antidepressivi, stabilizzanti dell'umore e antipsicotici, dall'altro, la letteratura inerente a farmaci ansiolitici e ipnotici è molto scarna e con risultati contrastanti. Una recente metanalisi che dimostrava la mancanza di associazione tra anomalie congenite in generale ed esposizione a benzodiazepine in gravidanza, presentava lacune da un punto di vista metodologico (nessuna revisione sistematica effettuata, i risultati analizzati provenivano solo da due studi e gli outcome erano differenti). Studi precedenti hanno raramente provveduto alla distinzione tra benzodiazepine e ipnotici e hanno studiato outcome specifici. Nei rari casi in cui sono stati valutati outcome specifici, i risultati di studi caso-controllo meno recenti che denunciavano un aumentato rischio di labbro leporino conseguente ad esposizioni materne di benzodiazepine non sono stati poi confermati da studi più recenti. Infine, è stato recentemente evidenziato un aumentato rischio di anomalie congenite cardiache da esposizioni concomitanti ad antidepressivi e benzodiazepine piuttosto che a benzodiazepine in monoterapia.

Il presente studio di coorte basato sulla popolazione ha avuto lo scopo di valutare l'associazione tra esposizione nel primo trimestre di gravidanza a benzodiazepine

(ansiolitici/ipnotici) e ipnotici non benzodiazepine senza concomitante uso di antidepressivi e il rischio di anomalie congenite maggiori.

Come fonte dei dati è stata utilizzata la banca-dati sanitari del Regno Unito, *The Health Improvement Network*, THIN, un registro elettronico sanitario di medici di medicina generale rappresentativo di tutta la popolazione del Regno Unito*. Le cartelle cliniche madre-figlio sono state collegate per fornire, in anonimato e in maniera prospettica, tutte le informazioni registrate prima, durante ed dopo la gravidanza. Sono stati identificati tutti i parti non gemellari nel ventennio 1990-2010 di donne con età compresa tra 15-45 anni. Sono state escluse donne con disturbi mentali gravi (disturbo bipolare, schizofrenia e altri disturbi psicotici) e donne con diagnosi di epilessia o prescrizioni di farmaci antiepilettici in gravidanza (1,2% della popolazione totale), in quanto precedenti evidenze avevano dimostrato un rischio di anomalie congenite associate a queste condizioni cliniche.

Sono stati identificati tutti i bambini tutti i codici diagnostici per anomalie congenite maggiori (escluse le anomalie genetiche e quelle attribuite a infezioni materne o sindrome fetale alcolica) e classificati in gruppi specifici secondo i codici Read corrispondenti alla classificazione dell'*European Surveillance of Congenital Anomalies* (basata sull'*International Classification of Disease, ICD-10*).

Sono state selezionate tutte le prescrizioni di benzodiazepine (diazepam, alprazolam, clordiazepoxide hydrochloride, lorazepam, oxazepam, nitrazepam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam, temazepam, clonazepam, clobazam e triazolam) e di ipnotici non-benzodiazepine (zopiclone, zaleplone e zolpidem) prescritte nel Regno Unito, dove questi farmaci non sono disponibili come OTC ma soltanto con prescrizione medica. L'esposizione prenatale ai farmaci in studio durante il primo trimestre di gravidanza è stata considerata quando la data prescrizione di uno di questi farmaci cadeva tra le 4 settimane precedenti la presunta data di comparsa delle ultime mestruazioni e le 12 settimane successive, così da includere i farmaci prescritti immediatamente prima della gravidanza e quelli potenzialmente usati durante la prima fase della stessa. La data di comparsa delle ultime mestruazioni è stata calcolata in base alle informazioni relative alla gravidanza, al parto e all'età gestazionale dei nascituri o, in caso di assenza di queste informazioni, sono state considerate 40 settimane prima del parto. Circa il 90% dei figli di madri che avevano ricevuto i farmaci in studio in questo periodo (2.904/3.218 madri) erano stati esposti a diazepam, temazepam o zopiclone. I restanti 314 esposti alle altre benzodiazepine e altri ipnotici non-benzodiazepine sono stati raggruppati in un'unica categoria, visto il numero esiguo dei singoli casi. Inoltre, relativamente alle madri negli anni prima e durante la gravidanza, sono stati selezionati i codici diagnostici relativi a depressione e ansia (inclusi disturbi di ansia generalizzati, attacchi di panico, insonnia e altri disturbi di ansia). Le stime di prevalenza di depressione materna pre e durante la gravidanza effettuate in THIN erano sovrapponibili a quelle risultate dalle interviste alle pazienti negli altri studi.

Sono state selezionate le prescrizioni materne di tutti i farmaci antidepressivi, inclusi triciclici, gli inibitori della ricaptazione della serotonina e altri antidepressivi presenti nel British National Formulary. In accordo all'obiettivo primario di stimare il rischio di anomalie congenite maggiori da esposizioni materne a benzodiazepine e ipnotici non benzodiazepine con o senza l'esposizione concomitante ad antidepressivi, sono stati esclusi i bambini nati da madri esposte ad antidepressivi ma non ad ansiolitici o ipnotici (3.2% della popolazione totale). Successivamente, i bambini sono stati classificati in 10 categorie in base allo stato di esposizione materna prenatale: 1) madri senza diagnosi di depressione né ansia (gruppo base); 2) madri con diagnosi di depressione o ansia nell'anno precedente o durante la gravidanza ma non trattate con ansiolitici, ipnotici né antidepressivi; 3-6) madri con prescrizioni di diazepam, temazepam, zopiclone o altri ansiolitici/ipnotici senza prescrizioni concomitanti di antidepressivi; 7-10) madri con prescrizioni di diazepam, temazepam, zopiclone o altri ansiolitici/ipnotici e concomitante impiego di antidepressivi nel primo trimestre. I figli di madri esposte a più di un farmaco in studio sono stati raggruppati in gruppi multipli.

L'associazione di una qualsiasi anomalia congenita maggiore ad ogni gruppo di esposizione è stata valutata tramite l'analisi di regressione logistica multipla con il calcolo dell'odds ratio (OR) con intervallo di confidenza (CI) al 99%. Le analisi sono state aggiustate per i principali

fattori di confondimento (anno del parto, età della madre al parto, stato socio-economico, esposizione al fumo di sigaretta e BMI).

Sono state condotte diverse analisi di sensibilità per avvalorare i risultati ottenuti dalle analisi primarie. La prima analisi di sensibilità è stata ristretta ai bambini le cui mamme erano state trattate in monoterapia con benzodiazepine o ipnotici non-benzodiazepine rispetto ai bambini nati da madri senza disturbi di ansia né depressivi. La seconda è stata ristretta ai bambini di madri esposti ad alte dosi giornaliere di farmaco (diazepam: ≥ 15 mg; temazepam ≥ 20 mg; zopiclone $\geq 7,5$ mg). La terza analisi è stata ristretta ai bambini nati da madri che avevano ricevuto almeno due prescrizioni dello stesso farmaco.

Di 374.196 parti non gemellari identificati, il 2,7% presentava anomalie congenite maggiori. Le madri avevano un'età media di 29 anni. Le caratteristiche delle madri non differivano tra i bambini con e senza anomalie congenite. 19.193 bambini (5,1%) erano nati da madri con diagnosi di depressione o ansia non trattata e 3.218 (0,9%) da madri esposte a ansiolitici o ipnotici nel primo trimestre, il 36,5% delle quali era in terapia concomitante con un antidepressivo (principalmente SSRI). La prevalenza dello sviluppo di anomalie congenite era simile in tutti i gruppi di esposizione: 2,7% (IC 99% 2,6-2,7%) tra i bambini di madri senza diagnosi di depressione o ansia; 2,7% (2,4-3,0%) tra quelli nati da madri depresse o ansiose non trattate, 2,7% (1,6-4,1%) tra i bambini di madri trattate con diazepam senza antidepressivi, 2,9% (1,1-5,9%) tra i bambini di madri esposte a temazepam senza antidepressivi, 2,5% (0,9-5,2%) tra i bambini di madri esposte a zopiclone senza antidepressivi e 3,4% (0,9-8,8%) tra quelli nati da madri esposte ad altri ansiolitici/ipnotici senza antidepressivi. Rispetto al gruppo di riferimento, l'OR corretto era pari a 1,02 (IC 99% 0,63-1,64) per i bambini esposti a diazepam, 1,07 (0,49-2,37) per quelli esposti a temazepam, 0,96 (0,42-2,20) per zopiclone e 1,27 (0,43-3,75) per altri ansiolitici/ipnotici, in assenza di farmaci antidepressivi concomitanti. Quando è stato considerato l'uso concomitante di antidepressivi l'OR corretto era pari a 1,07 (0,53-2,17) per diazepam, 1,13 (0,41-3,07) per temazepam, 1,44 (0,72-2,91) per zopiclone e 1,35 (0,45-4,03) per altri ansiolitici/ipnotici.

Quando sono stati analizzati i gruppi specifici di anomalie congenite, sono emerse piccole variazioni dei rischi assoluti tra i vari gruppi di esposizione. Le anomalie congenite più comuni sono risultate quelle cardiache con un rischio assoluto di prevalenza dello 0,8% nei bambini nati da madri con o senza disturbi depressivi e di ansia, con un intervallo da 0,9-1,7% nei bambini di madri trattate con diazepam, temazepam, zopiclone o altri ansiolitici/ipnotici senza alcun antidepressivo. Non sono tuttavia emerse differenze significative tra i diversi gruppi di esposizione. I rischi assoluti di anomalie agli arti o al sistema genitale sono risultati simili tra i bambini nati da madri con o senza trattamento prenatale. I risultati delle analisi primarie sono stati confermati dalle analisi di sensibilità.

Dallo studio non è emersa alcuna associazione significativa tra esposizioni materne prenatali a diazepam, temazepam, zopiclone o altri ansiolitici/ipnotici ed eccesso di rischio di una qualsiasi né specifiche anomalie congenite nei nati. Il rischio è risultato in generale simile tra bambini nati da madri trattate o meno contemporaneamente anche con antidepressivi.

I risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni legate alla natura della fonte dei dati e dello studio osservazionale. La banca dati non consente di registrare i bambini nati morti, per cui, selezionando solo quelli vivi, non si può stimare se le anomalie congenite potrebbero essere state cause dei decessi. Non possono essere esclusi alcuni errori di misclassificazione dell'esposizione, in quanto è stato utilizzato un registro prescrittivo e quindi manca la certezza se e quando il farmaco sia stato realmente assunto dalla donna in gravidanza, comportando una sottostima del risultato finale. Inoltre, non si può escludere la presenza di fattori confondenti dovuti all'indicazione d'uso, considerato il vasto range di utilizzazione delle benzodiazepine, pur avendo escluso le donne con epilessia e disturbi mentali gravi.

Parole chiave: uso prenatale di benzodiazepine e ipnotici non-benzodiazepine, anomalie congenite, studio di coorte *population-based*.

Riferimento bibliografico

Ban L, et al. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. PLOS ONE 9(6): e100996. doi:10.1371/journal.pone.0100996 [Epub ahead of print].

Note: THIN è un database di medici di medicina generale (MMG) rappresentativo di tutta la popolazione del Regno Unito. Secondo il Sistema Sanitario Nazionale del Regno Unito, gli MMG (unità di cure primarie) sono responsabili delle cure mediche dei pazienti, inclusa la gestione della loro salute anche quando si rivolgono presso strutture ospedaliere o altri servizi di assistenza secondaria. Questi dati quindi includono tutte le informazioni cliniche, diagnostiche e farmaceutiche dei pazienti. Poiché il trattamento di ansia e depressione è quasi interamente gestito dal MMG, è improbabile che il registro non includa tutti i farmaci valutati in questo studio. Inoltre, durante la gravidanza le donne ricevono prescrizioni gratuite tramite il loro MMG, quindi è improbabile che le prescrizioni possano sfuggire al sistema.

Efficacia di dapagliflozin in combinazione con ipoglicemizzanti nel trattamento del diabete mellito di tipo 2: metanalisi di studi clinici randomizzati

A cura del Dott. Vincenzo Urso

L'azione farmacologica dei classici farmaci antidiabete (metformina, sulfaniluree ed altri secretagoghi, inibitori dell' α -glucosidasi, tiazolidinedioni, analoghi del GLP-1, ed inibitori del DPP4) dipende dalla presenza dell'insulina. L'efficacia di questi farmaci può ridursi nel tempo proporzionalmente al declino funzionale delle β -cellule pancreatiche che caratterizza la progressione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Dapagliflozin si distingue dagli altri ipoglicemizzanti per il suo peculiare meccanismo d'azione. Il farmaco inibisce il riassorbimento di glucosio a livello del tubulo contorto prossimale inibendo il co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) e determinando quindi la perdita di una certa quantità di glucosio con le urine. Recenti lavori hanno dimostrato che dapagliflozin migliora il controllo glicemico senza presentare effetti su pressione arteriosa, peso corporeo ed assetto lipidico. Tali caratteristiche renderebbero dapagliflozin il farmaco ideale da associare ad un antidiabetico convenzionale, allo scopo di ottenere un migliore controllo del T2DM. Le metanalisi già pubblicate non hanno focalizzato l'attenzione sull'efficacia di dapagliflozin ma su quella degli inibitori dell'SGLT2 in generale. Sebbene in tali metanalisi sono presenti analisi di sottogruppi specifici, esse non forniscono adeguate informazioni riguardo l'efficacia di dapagliflozin in combinazione con altri antidiabetici.

La presente metanalisi ha valutato l'efficacia della combinazione farmaco antidiabete convenzionale più dapagliflozin o placebo nel controllo glicemico misurato mediante riduzione dei valori di emoglobina glicosilata (HbA1c) e di glicemia a digiuno (FPG). I dati riguardanti il peso corporeo sono stati analizzati allo scopo di verificare l'assenza o la presenza di effetto del farmaco sul peso corporeo.

La ricerca bibliografica veniva effettuata su diversi database: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via OVID), Cochrane Library, Google Scholar e ClinicalTrials.gov. La ricerca veniva effettuata nel periodo tra 9 luglio 2013 e 21 ottobre 2013. Le parole chiave utilizzate erano "diabete" e "dapagliflozin". Gli studi identificati nei vari database venivano selezionati tramite criteri d'inclusione ed esclusione. Venivano inclusi solo trials clinici randomizzati (RCT) con pazienti di età ≥ 18 anni. Per la valutazione dei cambiamenti dei valori di HbA1c venivano valutati solo RCT con durata di follow-up > 8 settimane. Venivano considerati nella metanalisi solo RCT nei quali dapagliflozin veniva utilizzato in combinazione con antidiabetici convenzionali comparati con RCT dove gli antidiabetici convenzionali erano combinati con placebo. Tutti gli RCT inclusi dovevano possedere come endpoints la valutazione di HbA1c, FPG e peso corporeo, diversamente venivano esclusi. Gli studi venivano valutati da almeno due revisori ed eventuali disaccordi sulle valutazioni venivano discussi tra gli stessi. I dati di ogni RCT incluso venivano estratti da un revisore e verificati da un altro revisore. Per ogni RCT incluso venivano inoltre considerate le seguenti caratteristiche: (1) primo autore ed anno di pubblicazione, (2) dose di dapagliflozin utilizzata e farmaco utilizzato in combinazione, (3) caratteristiche dei partecipanti, (4) durata del follow-up, (5) risultati. Il livello di evidenza per ogni out come veniva

determinato in accordo con il sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Su 20 RCT identificati, solo 12 rientravano nei criteri di selezione utilizzati e venivano inclusi nella sintesi quantitativa e nella metanalisi. Negli RCT selezionati, dapagliflozin veniva utilizzato in add-on al dosaggio di 10 mg. I vari RCT venivano inoltre accorpate in relazione alle combinazioni di farmaci utilizzate: (1) 10 mg dapagliflozin più metformina vs placebo più metformina; (2) 10 mg dapagliflozin più insulina vs placebo più insulina; (3) 10 mg dapagliflozin più glimepiride vs placebo più glimepiride; (4) 10 mg dapagliflozin più pioglitazone vs placebo più pioglitazone; (5) 10 mg dapagliflozin più metformina/sitagliptin vs placebo più metformina/sitagliptin. Le variabili estratte dai vari trials inclusi venivano espresse in termini di media differenza aggiustata (AMD) con 95% d'intervallo di confidenza (CI). Gli effetti relativi alle differenti durate dei follow-up venivano valutati attraverso meta-regressione. I bias di pubblicazione venivano valutati usando il modello di regressione di Egger e mediante funnel plot ed aggiustati mediante procedura trim e fill. L'eterogeneità veniva valutata mediante Indice di eterogeneità di Higgins I^2 con valori di $I^2 < 25\%$ considerati a bassa eterogeneità e valori di $I^2 > 75\%$ considerati ad alta eterogeneità. Un totale di 3986 pazienti veniva incluso nella metanalisi, suddivisi in 1996 soggetti nel gruppo d'intervento (10mg di dapagliflozin in combinazione con i 5 farmaci convenzionali) e 1990 nel gruppo di controllo (placebo più farmaci convenzionali). La durata del follow-up andava da 12 a 104 settimane. La differenza dell'AMD tra gruppo di trattamento e gruppo di controllo variava da -0.8% a -0.29. I livelli di HbA1c diminuivano dopo aggiunta di dapagliflozin. La misura dell'effetto globale in termini di differenza media era -0.52% ($Z = -13.56$, $p < 0.001$) con 95% CI (da -0.60, a -0.45). L'eterogeneità tra gli studi era moderata con $I^2 = 56\%$ ($Q = 29.54$, $p = 0.0055$) e 95% CI (da 19.9% a 75.8%). L'analisi funnel plot non mostrava bias di pubblicazione mentre la regressione di Egger non mostrava significatività per asimmetria ($t = -1.90$, $p = 0.08$). La meta-regressione effettuata sulla durata globale del follow-up (12esima, 24esima, 48esima, 50esima, 102esima, 104esima settimana) non mostrava alcun risultato statisticamente significativo. I 12 studi inclusi riportavano gli effetti di dapagliflozin su FPG in un campione di 3620 soggetti (1817 soggetti nel gruppo d'intervento e 1803 soggetti nel gruppo di controllo). La durata del follow-up andava da 12 a 104 settimane. In tutti gli studi si osservava una riduzione del FPG dopo aggiunta di dapagliflozin. La differenza media globale tra gruppo di intervento e controllo era -1.13 mmol/L ($Z = -11.12$, $p < 0.001$) con 95% CI (da -1.33 a -0.93). L'eterogeneità tra i vari trials era moderata con $I^2 = 53.8\%$ ($Q = 23.81$, $p = 0.0135$). L'analisi funnel plot non mostrava bias di pubblicazione mentre la regressione di Egger non mostrava significatività per asimmetria ($t = -1.55$, $p = 0.15$). La meta-regressione effettuata sulla durata globale del follow-up (12esima, 24esima, 48esima, 50esima, 102esima, 104esima settimana) mostrava un effetto significativo con $R^2 = 0.9704$ and $p < 0.001$. Tutti e dodici gli studi con un totale di 4008 soggetti riportavano gli effetti di dapagliflozin sulle modificazioni di peso corporeo. Per la misurazione di tale parametro si valutavano 2005 soggetti nel gruppo d'intervento (10mg di dapagliflozin in combinazione con i 5 farmaci convenzionali) e 2003 nel gruppo di controllo (placebo più farmaci convenzionali). La durata del follow-up andava da 12 a 104 settimane. In tutti gli studi si osservava una riduzione del peso corporeo dopo aggiunta di dapagliflozin. La riduzione andava da -3.33 a -1.54 kg. La differenza in termini di riduzione media globale tra trattamento e controllo risultava di -2.10 kg -2.10 kg ($Z = -18.77$, $p < 0.001$) con 95% CI (da -2.32 a -1.88). L'eterogeneità tra i vari RCT non mostrava significatività con $I^2 = 12\%$ ($Q = 14.73$, $p = 0.32$). L'analisi funnel plot mostrava alcuni bias di pubblicazione mentre la regressione di Egger mostrava significatività per asimmetria ($t = -3.11$, $p = 0.009$). La meta-regressione effettuata sulla durata globale del follow-up (12esima, 24esima, 48esima, 50esima, 102esima, 104esima settimana) mostrava un effetto significativo con $R^2 = 1$ and $p < 0.01$. Attraverso l'utilizzo dello strumento Cochrane per il calcolo del rischio di bias, si riscontrava che 4 studi possedevano più di un criterio a rischio di bias. Quando questi trials venivano esclusi, la misura dell'effetto globale su HbA1c cambiava a -0.50% con 95% CI (da -0.61 a -0.40), l'effetto su FPG diventava -1.08 mmol/L con 95% CI (da -1.29 a -0.87) e sul peso corporeo -2.08 kg con 95% CI (da -2.36 a -1.82). tali risultati non differivano molto dai precedenti che erano -0.52% in HbA1c, -1.13 mmol/L in FPG e -2.10 kg in peso corporeo.

I risultati di questa metanalisi indicano che l'aggiunta di dapagliflozin alla terapia ipoglicemizzante con farmaci antidiabete convenzionali migliora i livelli di HbA1c e di FPG in

soggetti affetti da DMT2. Dalla metanalisi si evince inoltre che il trattamento in add-on con dapagliflozin non determina significativi aumenti di peso corporeo in particolare in soggetti con DMT2 scarsamente controllati con farmaci convenzionali.

Parole chiave: antidiabetici, SGLT2, peso corporeo, controllo glicemico.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico: Yu-nan Sun et al. (2014) *The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open.*

Studio multicentrico randomizzato e controllato valutante l'effetto dell'aggiunta di melatonina a rilascio prolungato sulle funzioni cognitive ed il sonno in pazienti con Alzheimer di grado lieve-moderato

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La malattia di Alzheimer è un disturbo neurologico degenerativo che porta alla demenza, caratterizzato da una disfunzione cognitiva, psichiatrica e comportamentale. Si associa inevitabilmente ad un progressivo deterioramento della memoria, del linguaggio e dell'intelletto associati spesso a disturbi del sonno. I pazienti presentano frequenti risvegli notturni, che, influenzando sulla qualità complessiva del sonno, sono ritenuti importanti nel favorire il deterioramento cognitivo caratterizzato da una minore capacità di consolidamento della memoria. Non essendo ancora certo un diretto collegamento tra il declino cognitivo della patologia ed i disturbi del sonno, sono necessari ulteriori studi epidemiologici e clinici. Ad oggi nessuno tra i farmaci utilizzati nel trattamento di tale patologia influisce direttamente sulla qualità del sonno dei pazienti e le alterative terapeutiche sono di fatto molto limitate essendo tutti i farmaci ipnotici attualmente in utilizzo clinico associati a riduzione delle funzioni cognitive già compromesse dalla malattia, rendendo più alto il rischio di demenza precoce.

Esistono evidenze che dimostrano la presenza di livelli ridotti di melatonina già nello stadio preclinico della malattia di Alzheimer e la sua concentrazione correla in maniera significativa sia con la disfunzione cognitiva che con la scarsa qualità del sonno.

Per superare i problemi legati alla scarsa durata dell'effetto della melatonina dovuta alla sua breve emivita (<1h), è stata sviluppata una versione dell'ormone a rilascio prolungato (Circadin® 2 mg; Neurim Pharmaceuticals Ltd, Tel Aviv, Israel) approvata per l'utilizzo clinico in Europa, Australia ed altre nazioni per il trattamento dell'insonnia in pazienti di età superiore ai 55 anni. Tale formulazione ha mostrato significativi miglioramenti della qualità del sonno, del tempo necessario ad addormentarsi, della qualità della vita, della capacità di attenzione al mattino e delle funzioni psicomotorie. Tutte questi miglioramenti non sono stati associati a peggioramenti della memoria anterograda o della funzionalità cognitiva, ponendo così le basi concettuali per un suo possibile utilizzo in associazioni ai farmaci utilizzati comunemente nella terapia del morbo di Alzheimer.

L'obiettivo del seguente studio multicentrico randomizzato e controllato è di valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di 24 settimane con melatonina a rilascio prolungato rispetto al placebo in pazienti con Alzheimer di grado lieve o moderato già in terapia a dosi stabili con inibitori della acetilcolina esterasi ed eventuale memantina. Si vuole porre particolare attenzione nella valutazione dell'effetto che la melatonina può avere sulle funzioni cognitive e sulla qualità del sonno dei pazienti trattati.

Sono stati reclutati 80 pazienti ambulatoriali (range età, 50-85 anni) diagnosticati con malattia di Alzheimer non avanzata caratterizzata da un punteggio maggiore di 15 nella valutazione al Mini-Mental State Examination (MMSE), dopo avere escluso possibili patologie focali causanti demenza con una analisi TAC, RMN o PET.

Dopo la diagnosi ogni paziente ha effettuato un periodo di 2 settimana di run-in, prima di essere randomizzati ad una terapia con melatonina a rilascio prolungato (Circadin, 2mg) o

placebo per 24 settimane, seguite da un periodo di 2 settimane di run-out. Il trattamento è stato in doppio cieco dopo randomizzazione 1:1 (melatonina:placebo) nelle persone già trattate con dosi stabili di inibitori della acetilcolina esterasi (con eventuale memantina) da almeno 2 mesi. Sono stati esclusi tutti coloro che hanno preso melatonina nelle 2 settimane precedenti al reclutamento o benzodiazepine ed ipnotici durante le 4 settimane precedenti. L'utilizzo di questi farmaci era vietato anche durante il periodo di run-in. La melatonina è stata somministrata la sera dopo cena, possibilmente 1-2 ore prima di andare a dormire, non potendo sincronizzare completamente le abitudini di vita dei pazienti reclutati. Ogni paziente ha avuto l'istruzione di passare 2 ore al giorno all'aperto durante le ore di luce.

Per valutare l'efficacia della terapia sono stati misurati i cambiamenti rispetto ad inizio trattamento con la scala Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognition (ADAS-Cog), la Instrumental Activities of Daily Living (IADL) e lo score MMSE. La qualità del sonno è stata valutata con l'aiuto dello sposo o del caregiver tramite score globale Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ed il numero e la durata dei risvegli notturni. Lo stato clinico complessivo è stato valutato con la scala Clinical Global Impression (CGI), i segni e sintomi comportamentali con la scala Neuropsychiatric Inventory (NPI) ed il benessere tramite l'indice World Health Organization (WHO)-5Well-Being. La qualità del sonno del caregiver è stata valutata con lo score Sleep Disorders Inventory (SDI). I segni vitali principali, l'esame obiettivo ed i test di laboratorio sono stati utilizzati insieme alle segnalazioni spontanee per valutare la sicurezza della terapia e la presenza di eventuali eventi avversi.

Nonostante una valutazione statistica basata sull'Effect Sizes prevedesse la randomizzazione di 140 pazienti con malattia di Alzheimer moderata per vedere cambiamenti significativa nello score ADAS-Cog con una potenza del 95% e 5% di significatività nei test a doppia coda, lo studio è stato bloccato dopo avere arruolato i primi 80 pazienti per difficoltà di reclutamento, effettuando su questo gruppo le analisi definitive precedentemente pianificate come valutazione statistiche ad interim. Per l'analisi sono stati utilizzati due data-set differenti valutanti la sicurezza, includendo tutti i pazienti randomizzati al trattamento con melatonina e che hanno assunto almeno una dose del farmaco e l'analisi completa sulla valutazione dello score ADAS-Cog in pazienti che abbiano effettuato almeno 2 valutazioni (valutazione baseline ed almeno una postbaseline). All'interno dell'analisi completa è stato selezionato il sottogruppo comprendente la popolazione con insonnia come comorbidità ($PSQI \geq 6$). Le differenze tra i due trattamenti sono state testate per la significatività con test a due code per ottenere una potenza dell'80%, utilizzando il software di analisi statistiche SAS. Data la natura esplorativa dello studio ed il minore numero di pazienti reclutati, non è stato effettuato un aggiustamento per la molteplicità nel riportare i valori p di significatività.

Sono stati arruolati 80 pazienti, ma solo 73 hanno partecipato alla randomizzazione e 60 (82.2%) hanno terminato lo studio. Facevano parte del sottogruppo con insonnia 7 pazienti della coorte trattata con melatonina e 6 della coorte trattati con placebo. Non sono state notate differenze interne significative tra i gruppi randomizzati ed il relativo sottogruppo con insonnia, anche se in quest'ultimo è stata notata una leggera prevalenza di maschi (59.0% vs 41.2%) e di pazienti non trattati con memantina (29.3% vs 51.6%). La alta compliance (>90%) in tutti i gruppi ha garantito una discreta affidabilità della valutazione dell'effetto del farmaco, nonostante il ridotto il numero di pazienti arruolati rispetto al previsto.

A livello cognitivo non sono state notate differenze significative dello score ADAS-Cog dopo 12 settimane di trattamento, mentre sono state rilevati miglioramenti a 24 settimane solo nel sottogruppo presentante insonnia ($p=0.045$).

Il declino cognitivo valutato con il MMSE è stato maggiore nella popolazione trattata con placebo ($p=0.44$), con risultati ancora migliori nel sottogruppo con insonnia ($p=0.0177$) dove è stato notato un miglioramento del test a fine trattamento rispetto alla valutazione ad inizio studio. Anche la capacità di svolgere compiti quotidiani valutata con la scala IADL dopo 24 settimane è risultata migliore nei pazienti trattati con melatonina a rilascio prolungato ($p=0.004$), in tutti i sottogruppi e considerando anche variabili di interferenza aggiuntive quali età, sesso, severità della patologia, grado di insonnia ed eventuale utilizzo della memantina.

Anche se la maggiore parte dei pazienti arruolati non presentava insonnia (>70%), lo score globale PSQI è migliorato maggiormente nel gruppo trattato con melatonina ($p=0.004$) dopo 24 settimane di trattamento, in particolare l'efficienza del sonno, valutata dalla componente 4 dello score PSQI, è migliorata significativamente sia a fine trattamento ($p=0.017$) che in corso di trattamento ($p=0.0312$) rispetto al placebo. Nonostante un miglioramento maggiore nei

pazienti trattati col farmaco, resta di fatto che non sono state notate differenze di PSQI globale dopo 24 settimane tra i due gruppi ($p=0.303$).

La qualità del sonno valutata direttamente con un diario è risultata migliorata alla 12^o settimana nel gruppo con melatonina ($p=0.007$) e non nel placebo, ma la differenza tra i due gruppi non ha raggiunto la significatività ($p=0.065$). Risultati sovrapponibili sono stati notati nel sottogruppo presentante insonnia.

Lo score di severità NPI non ha mostrato differenze alla 12^o e 24^o settimana tra i due gruppi. Benché sia stata notata una differenza significativa del grado di distress alla 24^o settimana ($p=0.026$) a favore del placebo, la crescita di questo valore nel gruppo trattato con melatonina non era clinicamente rilevante.

Lo stress del caregiver e la qualità del sonno valutato con SDI sono migliorati in entrambi i gruppi senza differenze significative ($p=0.09$). L'utilizzo del farmaco non ha influito sul corso della patologia o sull'eventuale utilizzo di memantina.

La terapia con melatonina non ha mostrato un aumento di eventi avversi ($p=0.0933$) o di eventi avversi severi ($p=0.2396$). Inoltre non sono stati trovati cambiamenti clinici significativi all'esame obiettivo, nei segni vitali o nei parametri di laboratorio analizzati.

L'effetto cognitivo della melatonina è risultato maggiore quando valutato con gli scores MMSE e IADL rispetto allo ADAS-Cog, forse per una migliore capacità dei primi di evidenziare rapidamente delle differenze già nelle 24 settimane previste dallo studio. L'ADAS-Cog ha mostrato differenze clinicamente rilevanti a 24 settimane nel sottogruppo dei pazienti con insonnia. Studi precedenti hanno mostrato che finestre temporali brevi come le 12 settimane utilizzate nella valutazione intermedia nel seguente studio sono più influenzate dall'effetto placebo. La qualità del sonno non è migliorata significativamente se si considera la coorte totale di pazienti, ma l'efficienza del sonno valutata con il PSQI è migliorata anche nelle persone che non presentavano insonnia ad inizio studio. Si pensa da altri studi su disturbi dello sviluppo neurologico che le formulazioni a lungo rilascio di melatonina siano fondamentali per garantire le giuste concentrazioni di ormone a livello ippocampale durante la notte.

L'aggiunta di melatonina a rilascio prolungato alla terapia con inibitori della acetilcolina esterasi ed eventuale memantina in pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve o moderato potrebbe essere efficace e sicura nel migliorare la funzione cognitiva e la qualità del sonno, fondamentale per la memoria. Sono necessari ulteriori studi su coorti più grandi e periodi di trattamento più prolungati per confermare i risultati ottenuti.

Parole chiave: Melatonina, malattia di Alzheimer, sonno.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato dalla Neurim Pharmaceuticals.

Gli autori AGW, MF, GH e NF sono stati pagati come consulenti della Neurim Pharmaceuticals. AGW è direttore di CPS Research. NZ, TN, ML e AFM sono dipendenti della Neurim Pharmaceuticals. Non sono stati riportati altri conflitti di interesse.

Riferimenti bibliografici

Wade AG et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Clin Interv Aging. 2014 Jun 18;9:947-61. doi: 10.2147/CIA.S65625. eCollection 2014.

Trattamento farmacologico per il disturbo da deficit di attenzione/iperattività e comportamento suicida: studio basato su registri

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è una patologia comune del neuro sviluppo che può influenzare il corso della vita. Il tasso di prescrizione di farmaci per il trattamento dell'ADHD è sostanzialmente aumentato negli Stati Uniti e in Europa, probabilmente a causa della loro documentata efficacia a lungo termine nella gestione dei sintomi e nel miglioramento della condizione sociale tra i pazienti di differenti età. Tuttavia, la sicurezza dei farmaci, in riferimento ai rari ma seri eventi avversi, quali il comportamento suicida, non è stato esaurientemente valutato. Sulla base di 12 studi clinici placebo controllati

a breve termine, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha creato un *black box warning* sull'elevato rischio di ideazione suicida in bambini e adolescenti che sono stati trattati con atomoxetina, un farmaco non psicostimolante utilizzato per il trattamento dell'ADHD. L'allerta della FDA raccomandava ai familiari e ai sanitari uno stretto monitoraggio dei pazienti con ADHD non solo per l'ideazione suicida ma anche per comportamento suicida, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento. Una meta-analisi di 14 studi clinici ha anche riportato una significativa associazione tra l'uso di atomoxetina e l'ideazione suicida, ma non per il comportamento suicida. Risultati da studi osservazionali suggeriscono un incremento del rischio di suicidio tra i pazienti con ADHD trattati di età compresa tra 10 e 14 anni, comparati alla popolazione generale e un tasso simile di eventi correlati al suicidio è stato riscontrato in pazienti trattati con atomoxetina comparati a quelli trattati con metilfenidato, il farmaco stimolante più comunemente usato per il trattamento dell'ADHD. Tuttavia, la rarità del riscontro di eventi suicidio-correlati (suicidio o tentato suicidio) in studi precedenti lasciano una sostanziale incertezza in merito all'interpretazione dei risultati. Inoltre, l'effetto del metilfenidato e di altri farmaci stimolanti sul comportamento suicida rimane sconosciuto.

Obiettivo del presente studio è stato valutare il tasso di incidenza di eventi suicidio-correlati durante il periodo di trattamento farmacologico per l'ADHD e il periodo di non trattamento.

I partecipanti allo studio sono stati soggetti presenti nel registro nazionale Svedese dei pazienti con informazioni in merito alla degenza per patologie psichiatriche dal 1987 e alle visite ambulatoriali specialistiche dal 2001. Sono stati identificati 38056 pazienti nati tra il 1960 e il 1996 con diagnosi clinica di ADHD (ICD-9*: 314; ICD-10*: F90). Sono stati esclusi pazienti deceduti (n=81) o che hanno lasciato la Svezia (n=39) prima del gennaio 2006. Il campione in studio ha quindi compreso 37936 soggetti che sono stati monitorati in relazione al trattamento con farmaci per l'ADHD e per gli eventi avversi suicidio-correlati dal 1 gennaio 2006 fino a decesso o emigrazione. Il trattamento per ADHD è stato accertato tramite la valutazione dei farmaci dispensati registrati nel registro delle prescrizioni. Specificamente per ogni paziente, l'intero periodo di follow-up è stato diviso in periodi di trattamento e periodo di non trattamento. Come in studi precedenti, il periodo di trattamento è stato definito quale la sequenza delle prescrizioni di farmaci per l'ADHD per un periodo <6 mesi (183 giorni) tra 2 prescrizioni consecutive. L'inizio del trattamento è stato considerato la data della prima prescrizione, mentre la fine è stata la data dell'ultima prescrizione. Questo studio ha valutato 3 stimolanti, metilfenidato (N06BA04), amftamine (N06BA01) e dexamfetamina (N06BA02) e un non stimolante, atomoxetina (N06BA09). 26150 (68,9%) pazienti hanno avuto una prescrizione di farmaci per ADHD tra il 1 luglio 2005 e il 30 giugno 2010 e di questi 24555 (93,9%) pazienti hanno ricevuto una prescrizione per metilfenidato e 6818 (26,1%) hanno ricevuto una prescrizione per atomoxetina. Sono stati definiti eventi correlati al suicidio i tentativi di suicidio o le morti registrate per suicidio in base ai codici ICD-10. Il registro nazionale Svedese dei pazienti ha fornito anche informazioni su comorbidità gravi correlate ad ADHD o a comportamento suicida, inclusi disturbi depressivi, disturbi bipolari, disturbi della condotta, abuso di droghe e disordini borderline della personalità. Un totale di 7019 eventi correlati al suicidio si sono verificati in 37936 pazienti con ADHD durante il follow-up di 150721 persone/anno. I pazienti con comportamento suicida sono stati maggiormente di sesso femminile ($p < 0,001$) e anziani ($p < 0,001$), che hanno ricevuto un trattamento con farmaci per l'ADHD ($p < 0,001$) e antidepressivi ($p < 0,001$), e con molteplici comorbidità ($p < 0,001$), comparate ai soggetti che non presentavano comportamento suicida. Tra i pazienti esposti ad almeno un periodo di trattamento (pazienti che hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni in sei mesi), 90,3% hanno avuto anche un periodo di non trattamento poiché avevano iniziato il trattamento dopo l'inizio del follow-up o avevano interrotto il trattamento almeno una volta durante il follow-up. Il tasso di eventi correlati al suicidio è stato più alto durante i periodi di trattamento rispetto ai periodi di non trattamento (hazard ratio 1,31, 95% intervallo di confidenza 1,19 a 1,44); tale incremento è stato osservato in entrambi i sessi. Di contro, quando sono stati comparati i tassi di eventi suicidio-correlati per gli stessi pazienti nei differenti periodi, non è stata trovata un'evidenza di un incremento del tasso durante i periodi di trattamento (hazard ratio 0,89, 0,79 a 1,00); piuttosto è stata osservata un'indicazione per una riduzione nel tasso di eventi suicidio-correlati durante i periodi di trattamento, anche se il 95% dell'intervallo di confidenza includeva 1,00. Non è stato osservato un aumento

significativo intra-pazienti del tasso di eventi suicidio-correlati associati all'uso di farmaci per ADHD. A livello della popolazione, l'uso di farmaci per il trattamento dell'ADHD è stato associato a un aumento del tasso di eventi suicidio-correlati tra gli utilizzatori di farmaci non stimolanti (hazard ratio 1,49, 1,27 a 1,76), ma l'associazione non è stata significativa tra gli utilizzatori di farmaci stimolanti (1,02, 0,90 a 1,16). Tra gli utilizzatori di farmaci non stimolanti, un numero maggiore di eventi suicidio-correlati si sono verificati durante i periodi di trattamento (hazard ratio 1,48, 1,17 a 1,88) rispetto a periodo di non trattamento. Nella comparazione intra-pazienti, tuttavia, nessun incremento del tasso di eventi suicidio-correlati è stato associato con l'uso di farmaci per il trattamento dell'ADHD a prescindere dal tipo di farmaco. È stato anche riscontrato un effetto protettivo statisticamente significativo dei farmaci stimolanti sul comportamento suicida (hazard ratio 0,81, 0,70 a 0,94). L'uso di farmaci per il trattamento dell'ADHD ha dimostrato di incrementare il tasso di eventi suicidio-correlati a livello della popolazione sia nella coorte più giovane (hazard ratio 1,17, 1,05 a 1,31) sia in quella più anziana (1,39, 1,20 a 1,61), mentre la comparazione intra-pazienti non ha mostrato un incremento del tasso. Nella coorte più anziana, una riduzione significativa del tasso di eventi suicidio-correlati è stata suggerita dalla comparazione intra-pazienti (hazard ratio 0,82, 0,68 a 0,99). Dopo l'esclusione dei pazienti con una diagnosi di ciascuna delle comorbidità presenti, solo 946 eventi suicidio-correlati sono stati inclusi nell'analisi. L'associazione a livello della popolazione tra il tasso di eventi suicidio-correlati e l'uso di farmaci per il trattamento dell'ADHD (hazard ratio 1,28, 1,13 a 1,43) è stato invertito nella comparazione intra-pazienti (0,78, 0,68 a 0,91). Risultati simili sono rimasti anche dopo l'aggiustamento per l'uso di antidepressivi durante il follow-up. I risultati di questo studio vanno interpretati nel contesto delle diverse limitazioni: 1) l'accertamento del periodo di trattamento è stato basato sulla sequenza delle prescrizioni dispensate che potrebbe non riflettere il consumo del farmaco per il paziente poiché altri membri della famiglia o lo staff medico potrebbero aver preso il farmaco; 2) molti fattori di confondimento, come la sporadica insorgenza di comorbidità che sono state associate al trattamento e agli eventi suicidio-correlati, non sono stati considerati nella comparazione intra-pazienti, tuttavia, è stata effettuata un'analisi stratificata in un sottogruppo di pazienti con ADHD senza le principali comorbidità psichiatriche e non è stato osservato un aumento del tasso di eventi suicidio-correlati associati all'uso di farmaci per il trattamento dell'ADHD.

In conclusione, non sono state riscontrate evidenze di un'associazione tra l'uso di farmaci per il trattamento dell'ADHD e il rischio di comportamento suicida tra i pazienti con ADHD. Semmai, i risultati sottolineano il potenziale effetto protettivo dei farmaci per il trattamento dell'ADHD sul comportamento suicida, in particolare per i farmaci stimolanti.

Conflitto di interesse: nessuno.

Parole chiave: ADHD, comportamento suicida, trattamento con psicostimolanti/non-psicostimolanti.

Riferimenti bibliografici: Chen Q et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ*. 2014 Jun 18;348:g3769. doi: 10.1136/bmj.g3769.

**ICD-9/ICD-10 (International classification of disease): La classificazione ICD è la classificazione internazionale delle malattie e dei problemi correlati, stilata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS-WHO). È oggi alla decima edizione (ICD-10).*

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) 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.

DISCLAIMER – 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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
