



Newsletter numero 151 del 01.09.2014

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

- o Durata del controllo glicemico con inibitori della dipeptidil peptidasi 4 nel diabete di tipo 2: revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati controllati di lunga durata
- o Efficacia e sicurezza del secukinumab nel trattamento dell'artrite psoriasica e della psoriasi cronica a placche.
- o Aspetti etici e legali e normativa regolatoria sull'uso off-label dei farmaci: la prospettiva europea
- o Consumo di tè e rischio di diabete di tipo 2: revisione sistematica della letteratura e metanalisi.
- o Sindrome di Stevens-Johnson associata all'uso di farmaci e vaccini nei bambini: risultati di uno studio caso-controllo.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- o Confronto della stabilità scheletrica a lungo termine tra sistemi di fissaggio biodegradabili e al titanio in seguito ad intervento di osteotomia con split bilaterale sagittale (BSSO): uno studio di coorte basato su un trial multicentrico controllato e randomizzato
- o Riduzione di fluidi nello scompenso cardiaco acuto: confronto tra terapia a base di diuretici e impiego di dispositivi medici

Durata del controllo glicemico con inibitori della dipeptidil peptidasi 4 nel diabete di tipo 2: revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati controllati di lunga durata

A cura del Dott. Antonello Di Paolo

La scelta del farmaco antidiabetico dopo fallimento del trattamento con metformina rimane un'area di importanti discussioni. Se la classe delle sulfaniluree è quella maggiormente impiegata, gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) sono caratterizzati da un'eguale efficacia associata a un ridotto rischio di ipoglicemia, incremento ponderale e danno delle cellule beta pancreatiche. Pertanto, gli Autori del presente articolo hanno ipotizzato che la durata del controllo glicemico possa rappresentare un marker surrogato per validare l'ipotesi che i DPP-4 influenzino la perdita di cellule beta.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di condurre una meta-analisi di studi clinici randomizzati includenti inibitori di DPP4 in merito alla durata del controllo glicemico.

Il presente studio è basato su una revisione ed una metaanalisi degli studi inerenti l'uso di inibitori DPP-4 in pazienti affetti da diabete di tipo 2. Gli articoli e gli abstract congressuali sono stati selezionati se riguardanti trials clinici sugli effetti di inibitori DPP4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) sulle concentrazioni di emoglobina glicata (HbA1c) in pazienti con diabete di tipo 2 non precedentemente trattati o riceventi terapia orale con metformina o altri farmaci per almeno 76 settimane. Tra gli endpoint degli studi dovevano figurare valutazioni intermedie (tra 24 e 52 settimane) e finali di HbA1c. Inoltre, erano inclusi solo gli studi primari e le loro estensioni, escludendo quelli nei quali l'intervento farmacologico iniziava contemporaneamente con due principi attivi e le dosi degli inibitori DPP-4 differivano da quelle riportate nelle rispettive schede tecniche. La ricerca degli studi non aveva limitazioni di lingua, seppur erano escluse review, editoriali, commenti, lettere e abstract. Le linee guida PRISMA sono state seguite nella valutazione degli articoli. La ricerca di questi ultimi è stata condotta fino al mese di dicembre 2013 nelle banche dati MEDLINE, EMBASE, Scopus e Web of Knowledge mediante i seguenti termini (Medical Subject Heading e parole chiave): type 2 diabetes (T2DM, NIDDM, non-insulin-dependent diabetes), glycated haemoglobin, (haemoglobin A1c, HbA1c, A1C), DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin), clinical trials. Ulteriori fonti per la ricerca sono state i documenti riguardanti le informazioni per la prescrizione dei farmaci, siti web (es., <http://www.clinicalstudyresults.org> e <http://www.clinicaltrials.gov>) e la bibliografia degli stessi articoli. La selezione dei lavori è stata eseguita da due/tre dei 5 autori ed è avvenuta mediante una strategia gerarchica, basata sul titolo, sull'abstract e sull'intero articolo ed i principali dati di tale selezione erano registrati. Solo i bracci di trattamento che includevano un inibitore DPP4 erano inclusi nella successive analisi. Il rischio di bias dei risultati dei singoli lavori identificati era valutato mediante uno strumento della Cochrane collaboration, stimando in duplicato il bias sulla base dei processi di randomizzazione, di mantenimento del cieco per i pazienti e per gli sperimentatori nonché per la valutazione dei risultati finali e la loro completezza. La differenza tra la riduzione dell'HbA1c dall'inizio del trattamento e la fine (settimane 76-104) rispetto alla riduzione della A1c alla valutazione intermedia (24-52 settimane) durante la somministrazione di inibitori DPP4 era considerata un indice di durata del controllo glicemico. La differenza tra la valutazione intermedia e quella finale costituiva l'endpoint primario e per calcolare la differenza globale dei due periodi ogni studio era pesato per il reciproco della varianza del cambiamento di HbA1c. Le stime degli effetti casuali (random effects) delle differenze medie erano considerate come risultati principali. Poiché i valori di varianza dei cambiamenti di HbA1c tra gli endpoint intermedio e finale non erano riportati, essi erano calcolati assumendo un coefficiente di correlazione di 0,5. Sono state condotte analisi di sensibilità (considerando una correlazione di 0,25 e 0,75) e per sottogruppi inerenti gli studi principali, le estensioni e i trials con metformina in associazione (add-on). L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata mediante statistica Q (valori di $p < 0,10$ erano considerati significativi) e I^2 mediante software Stata V.11.0.

I risultati del presente lavoro sono stati ottenuti da 12 articoli all'interno delle oltre 750 citazioni individuate inizialmente. Tali lavori scientifici erano riferiti a studi clinici randomizzati controllati, la maggior parte dei quali multinazionali e sponsorizzati dall'industria. I risultati dei

trials erano stati pubblicati tra il 2008 ed il 2013. La metà degli studi erano estensioni di precedenti studi randomizzati e tutti erano stati condotti in doppio cieco. In tutti i trials, un inibitore di DPP4 era stato confrontato con placebo o un altro farmaco in base ai livelli di HbA1c in pazienti con diabete di tipo 2: se in 5 studi l'inibitore DPP4 era stato somministrato insieme a metformina, in 3 studi i soggetti arruolati erano naïve oppure avevano già sospeso una precedente terapia, e nei rimanenti 4 studi l'inibitore era stato associato a gliburide o ad una politerapia antidiabetica. L'endpoint finale era stato definito, ed in particolare in 10 studi era identificato nel cambiamento dei livelli di HbA1c al termine dello studio rispetto al basale. Sebbene tutti gli studi avessero un basso rischio di bias di selezione e di attrition, la maggior parte di essi non forniva informazioni complete riguardanti le procedure di blinding. Per quanto concerne i risultati della meta-analisi la differenza in HbA1c era in media dello 0,22% (intervalli di confidenza al 95%: 0,15-0,29%, $p < 0,0001$, $I^2 = 91\%$). Esisteva poi una sostanziale eterogeneità tra i risultati degli studi inclusi nell'analisi dei esiti primari (2 per eterogeneità, $p < 0,0001$, $I^2 = 91\%$). L'analisi di sensibilità al 25% e 75% non ha mostrato cambiamenti significativi nei risultati finali (rispettivamente 0,21% e 0,22%), così come l'analisi per sottogruppi relativamente agli studi di estensione (0,25%, 0,02-0,46%, $p = 0,036$) o per quelli nei quali un inibitore DPP4 era stato associato a metformina (0,24%, 0,16-0,32%, $p < 0,0001$). Il presente studio è il primo ad aver analizzato gli effetti ipoglicemizzanti di inibitori di DPP4 in studi di lungo termine, osservando che la riduzione di HbA1c al termine dei trials era inferiore a quella registrata agli endpoint intermedi. Questi risultati, nel complesso, suggeriscono che l'effetto degli inibitori di DPP-4 si riduce nel tempo, sebbene gli studi di estensione siano più soggetti ad errori rispetto a quelli originali randomizzati. In ogni caso, i risultati delle analisi sono confermate anche da due studi di estensione di fase IIB in aperto e di fase III in doppio cieco e controllato inizialmente scartati durante la selezione per la meta-analisi. Infatti, entrambi gli studi hanno mostrato una riduzione dell'effetto dell'inibitore DPP-4 nel corso del follow-up (fino a 90 settimane).

Il presente studio di meta-analisi mostra alcune limitazioni, legate alla breve durata del follow-up (non superiore a 2 anni). Maggiori informazioni riguardanti la miglior strategia terapeutica per il controllo farmacologico del diabete di tipo 2 potranno venire dai risultati dello studio GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: a comparative effectiveness) sebbene questi non saranno disponibili prima del 2019. Inoltre, gli studi esaminati sono eterogenei, ma ciò non è risultato essere un fattore importante, e nonostante essi siano in numero relativamente basso (solo 12) sono da considerarsi sufficienti per identificare un trend statistico. Infine, le valutazioni intermedie sono state eseguite a differenti tempi rispetto all'inizio del trattamento con l'inibitore DPP-4 (12, 24 o 52 settimane), ma è stato dimostrato che la riduzione dei livelli di HbA1c è lineare nel primo anno di trattamento.

L'analisi dei 12 studi randomizzati che sono stati selezionati dalla letteratura scientifica ed aventi un follow-up fino a 108 settimane suggerisce che l'effetto degli inibitori di DPP-4 decresce durante il secondo anno di terapia. Pertanto è auspicabile l'esecuzione di studi con follow-up maggiore al fine di identificare i pazienti che possono trarre maggior beneficio dal trattamento con inibitori DPP4 in termini di durata del controllo glicemico.

Parole chiave: inibitori di dipeptidil-peptidasi 4, diabete tipo 2, meta-analisi, durata controllo glicemico, studi controllati randomizzati.

Conflitto di interessi: due autori dichiarano di essere consulenti, aver partecipato ad advisory board e tenuto relazioni scientifiche per industrie farmaceutiche produttrici di farmaci antidiabetici.

Riferimento bibliografico

Esposito S. et al. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open*, 2014; 4:e005442.

Efficacia e sicurezza del secukinumab nel trattamento dell'artrite psoriasica e della psoriasi cronica a placche

A cura del Dott. Domenico Motola

La psoriasi a placche è una patologia infiammatoria cronica della cute e interessa l'1-3% della popolazione generale. Tale patologia compromette la qualità di vita dei pazienti affetti soprattutto se molto diffusa e se resistente ai trattamenti farmacologici. Le forme di psoriasi di grado moderato-severo sono associate a numerose comorbidità, tra cui l'artrite psoriasica, alcune forme di malattie infiammatorie intestinali, disturbi cardiaci e metabolici. Le conoscenze attuali consentono di individuare nell'interazione tra immunità innata e acquisita un ruolo chiave nella patogenesi della patologia, con il coinvolgimento particolare del tumor necrosis factor- (TNF-) e di alcune interleuchine (IL), tra le quali la 22, la 23 e varie isoforme di IL-17. Il secukinumab è un anticorpo monoclonale interamente umano che lega e neutralizza in maniera selettiva l'IL-17A.

L'obiettivo di questa rassegna è di riassumere i dati di efficacia e di sicurezza del secukinumab nel trattamento dell'artrite psoriasica e della psoriasi cronica a placche. In aggiunta, vengono presentati altri nuovi inibitori dell'IL-17 in fase di sviluppo clinico.

La rassegna della letteratura si è basata sui dati di efficacia e di sicurezza provenienti da studi clinici di fase II, eseguiti su poche decine di pazienti per periodi di trattamento limitati (max 12 settimane) e utilizzando il placebo come controllo. L'end-point di efficacia negli studi riguardanti la psoriasi a placche, di tipo surrogato, è il PASI (Psoriasis Area And Severity Index), e nel corso degli studi si valuta la sua riduzione come indice di efficacia del trattamento, mentre negli studi dedicati all'artrite psoriasica si ricorre all'ACR (American College of Rheumatology).

Per quanto riguarda la psoriasi cronica a placche, in un primo studio di fase IIA vs placebo in doppio cieco, eseguito su 36 pazienti, una singola infusione di secukinumab alla dose di 3 mg/kg ha comportato un rapido e prolungato miglioramento della psoriasi. Alla quarta settimana di trattamento si è osservata una significativa riduzione del PASI (58 vs 4% del placebo, $p=0,0001$); tali effetti si sono mantenuti fino alla dodicesima settimana, con tassi simili di eventi avversi, incluse le infezioni. In un secondo studio di fase IIB, randomizzato verso placebo, in doppio cieco, 125 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1:1 a ricevere 4 dosaggi di secukinumab per via sottocutanea (1x25 mg, 3x25 mg, 3x75mg o 3 x 150 mg) alle settimane 0, 4 e 8. Dopo le 12 settimane di trattamento i pazienti sono stati seguiti per ulteriori 24 settimane di follow-up. I dosaggi da 150 mg e da 75 mg sono stati associati a significativi tassi di risposta al PASI 75 rispetto al placebo alla settimana 12, 82% e 57% vs 9%, rispettivamente. Un ulteriore studio ha dimostrato che lo schema di trattamento preferibile per via sottocutanea prevede l'uso di 150 mg di secukinumab in maniera continua una volta a settimana. In merito all'attività clinica del farmaco in pazienti con artrite psoriasica da moderata a grave, uno studio clinico di fase II, randomizzato e controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, ha messo in evidenza una risposta maggiore per il secukinumab vs placebo in termini di ACR20 (39% vs 23%) alla settimana 6, mentre non sono state registrate differenze significative di risposta alle settimane 12 e 24. Sulla base dei dati provenienti dagli studi citati, il secukinumab è risultato generalmente ben tollerato, con reazioni avverse prevedibili tra le quali alcune forme di infezione di grado lieve-moderato. Non sono stati registrati casi di sviluppo di anticorpi anti-secukinumab.

Altri due farmaci diretti contro l'IL-17A sono in fase di indagine clinica. Si tratta dell'ixekizumab e del brodalumab. Il primo è un anticorpo umanizzato mentre il secondo è umano. Entrambi si trovano in fase III di sviluppo nel trattamento di pazienti con psoriasi a placche di grado moderato-severo.

Sebbene i farmaci anti TNF- abbiano ampliato le opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti con psoriasi a placche, è comunque necessario disporre di ulteriori farmaci per quei sottogruppi di pazienti che sono intolleranti verso gli inibitori del TNF- o che diventano resistenti con il proseguire del trattamento. Gli studi sperimentali e clinici hanno permesso di individuare nell'IL-17 una citochina chiave nella patogenesi della psoriasi e, di conseguenza, è diventato un bersaglio terapeutico molto importante. I dati preliminari del secukinumab consentono al momento di affermare che si tratta di farmaci caratterizzati da una buona attività clinica e da

un accettabile profilo di sicurezza, tuttavia è ancora troppo presto per poterne valutare l'appropriato ruolo in terapia. Gli studi clinici di fase III sono in corso e in un prossimo futuro potranno fornire evidenze di efficacia clinica e di sicurezza a lungo termine. In tema di antagonisti dell'IL-17, di particolare interesse è il coinvolgimento di questa interleuchina nelle malattie cardiovascolari con l'ipotesi che il blocco dell'IL-17 potrebbe anche ridurre la formazione di aterosclerosi e conseguentemente attenuare il rischio cardiovascolare.

In conclusione, il secukinumab ha dimostrato in studi di fase II una promettente attività clinica nel trattamento dell'artrite psoriasica e della psoriasi croniche a placche. Sebbene gli studi di fase II non siano adatti alla valutazione del profilo di sicurezza dei nuovi farmaci, al momento il secukinumab appare caratterizzato da un favorevole profilo di tollerabilità. Gli studi clinici di fase III attualmente in corso consentiranno di avere maggiore evidenze per la valutazione del rapporto beneficio/rischio del secukinumab.

Parole chiave

Artrite psoriasica, psoriasi cronica a placche, secukinumab, dermatologia.

Conflitti d'interesse

Gli autori Gisondi e Girolomoni hanno conflitti di interessi con numerose case farmaceutiche, mentre Dalle Vedove ha dichiarato l'assenza di conflitti di interesse.

Riferimento bibliografico:

Gisondi P et al., Efficacy and safety of secukinumab in chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014;4: 1-9.

Note

Il secukinumab non è ancora in commercio in Europa. Al 4 luglio 2014, risulta una richiesta di valutazione di un nuovo farmaco immunosoppressivo per uso umano a base di secukinumab presso il CHMP dell'EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/07/WC500169655.pdf).

Aspetti etici e legali e normativa regolatoria sull'uso off-label dei farmaci: la prospettiva europea

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Per oltre un ventennio l'uso dei farmaci off-label è stato oggetto di discussioni di carattere etico e legale, ma nonostante un ampio numero di iniziative nei vari paesi dell'Unione Europea (UE), molti aspetti restano ancora insoluti.

Secondo le linee-guida delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), il fenomeno dell'uso off-label di un farmaco è definito come "situazione in cui un farmaco è utilizzato volutamente per un fine medico non in linea con le informazioni autorizzate sul prodotto, incluso l'uso non autorizzato nei pazienti pediatrici". Eccetto richieste specifiche, l'uso off-label non include l'uso di un farmaco in un paese extra europeo per un'indicazione autorizzata in quel paese ma che non è autorizzata in UE.

Tale definizione presuppone che l'uso off-label avviene secondo coscienza (volutamente) e si discosta dalla zona prevista di applicazione o dal gruppo di età previsto e che è limitato a livello locale nei paesi dell'UE. L'ultimo criterio implica che le informazioni sul prodotto stabilite in UE sono decisive e che altri possibili campi di applicazione stabiliti in altri paesi non sono rilevanti dal punto di vista normativo. Come precedentemente descritto (Neubert et al. *Pharmacological Research* 2008;316-322), l'uso dei farmaci che non hanno ricevuto l'autorizzazione europea all'immissione in commercio sarà definito "senza licenza" e l'uso di farmaci che sono "controindicati" sarà considerato "off-label".

La presente panoramica sugli aspetti etici e legali sull'uso off-label dei farmaci nei paesi dell'Unione Europea offre possibili percorsi per trovare una soluzione omogenea da un punto di vista regolatorio.

Incidenza dell'uso off-label in Europa in specifici gruppi di pazienti

La maggior parte degli studi sull'uso off-label dei farmaci ha focalizzato l'attenzione sulla popolazione pediatrica. Uno studio francese che ha coinvolto 95 pediatri di libera scelta ha evidenziato su un campione di circa 2500 prescrizioni effettuate in un'unica giornata, il 33% dei farmaci era utilizzato senza licenza e il 29% off-label. In termini di pazienti, più del 50% dei bambini visitati in quel giorno aveva ricevuto almeno una prescrizione off-label. Da uno studio tedesco sulle prescrizioni pediatriche ambulatoriali effettuate in un trimestre è emerso che il 13,2% di tali prescrizioni erano off-label, con un cospicuo aumento dei livelli di uso off-label in specifiche aree mediche, ovvero farmaci utilizzati per via topica oculare e auricolare (78,6%) e farmaci dermatologici (57,9%).

Un'altra popolazione speciale spesso sottoposta all'uso off-label dei farmaci è rappresentata da pazienti che hanno bisogno di cure palliative. Da un sondaggio inglese del 2013 è emerso che solo il 15% dei medici, infermieri e farmacisti intervistati informava regolarmente i pazienti sull'uso off-label di farmaci.

Un altro esempio importante di uso off-label dei farmaci proviene da uno studio su pazienti ospedalizzati psichiatrici, che ha evidenziato che circa il 40% delle prescrizioni giornaliere di farmaci psicotropi è off-label con il tasso più alto (97%) per i farmaci anticonvulsivanti (Martin-Latry K, et al. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(3): 116–120).

Considerazioni etiche sull'autorizzazione in commercio dei farmaci

Quando un farmaco viene messo in commercio, devono essere considerati sia l'aspetto giuridico esistente e le normative regolatorie, di grande supporto per medici e pazienti, sia l'aspetto etico che comprende la sicurezza dei pazienti arruolati negli studi clinici, il profilo efficacia-sicurezza dei nuovi farmaci per specifici gruppi di pazienti così come per la popolazione generale, la responsabilità di medici e operatori sanitari che utilizzano e prescrivono tali farmaci. Pertanto, l'uso off-label dei farmaci consente ai medici di utilizzare, in base alle evidenze scientifiche, farmaci già esistenti ma in modo innovativo, sebbene non esista ancora un'autorizzazione formale, come nel caso dei farmaci orfani per le malattie rare.

Obiettivi politici e dichiarazioni da parte dell'Unione europea

L'UE ha incentivato intense attività per regolare l'uso off-label dei farmaci in bambini e adolescenti. Secondo stime ufficiali della Commissione europea, oltre il 50% dei farmaci utilizzati nella pratica clinica non sono stati testati per questa fascia di età specifica prima dell'entrata in vigore della Orphan Regulation. Dal momento che i relativi rischi di reazioni avverse o inefficacia non sono trascurabili, l'obiettivo della Commissione europea è stato di aumentare il numero di farmaci autorizzati per uno specifico trattamento con forme farmaceutiche e formulazioni adeguate in pediatria. Pertanto, tramite un sistema di incentivi, ha consentito alle aziende farmaceutiche una maggiore protezione dei propri brevetti in cambio di un aumento del campione di popolazione in studio e della documentazione per bambini e adolescenti. Tuttavia, questo cambiamento non è attualmente supportato da risultati soddisfacenti perché, come stimato dal database EudraCT, il numero degli studi clinici in pazienti pediatrici non è aumentato.

Il punto di vista del medico: l'oncologo

La differenza tra uso on-label e off-label di un farmaco ha importanti implicazioni per il medico prescrittore, soprattutto in campi come l'oncologia dove farmaci autorizzati per specifiche forme di cancro sono efficaci anche per altre forme. In questo contesto, la position paper della European Society for Medical Oncology (ESMO) ha denunciato una serie di questioni etiche tra cui la parità di accesso alla cura ottimale per tutti i pazienti affetti da cancro al fine di evitare gli svantaggi ingiustificati e danni inutili a gruppi specifici di pazienti. Il documento, infatti, ha evidenziato che, in generale, il gruppo di pazienti in trattamento con un farmaco on-label sarà trattato meglio e in modo più omogeneo rispetto al gruppo di pazienti per i quali sono disponibili solo farmaci per uso off-label, indipendentemente dall'efficacia del farmaco. Sebbene alcune linee guida raccomandano l'uso off-label dei farmaci dove ne esistano evidenze di efficacia, dal punto di vista dell'ESMO, questa situazione sottende una responsabilità specifica del medico curante che, prescrivendo un farmaco off-label, può essere chiamato a rispondere per qualsiasi problema che ne derivi. Pertanto, il documento presentato dall'ESMO suggerisce la compilazione di un elenco selezionato di farmaci antitumorali che possono essere utilizzati off-label in base ad evidenze scientifiche, per consentire ai medici

prescrizioni sicure ed efficaci, nonostante la mancanza di farmaci autorizzati. Questo non risolverebbe il problema nella sua completezza ma almeno salvaguarderebbe la posizione del medico, soprattutto per quanto riguarda la questione della responsabilità.

Conoscenze del paziente/genitore e il suo punto di vista

I pazienti e i loro rappresentanti sono raramente coinvolti nella discussione sull'uso off-label dei farmaci. Da un punto di vista etico, quanto e come il paziente sia informato sulla problematica "off-label" è una questione di particolare importanza soprattutto nel caso in cui si possa scegliere tra l'uso off-label di un farmaco o l'uso autorizzato di un altro, sia quando entrambe le alternative sono equivalenti, ma ancor più quando le stesse non sono equivalenti.

Da un sondaggio effettuato nel 2009 tra genitori di bambini con malattie croniche e quelli di bambini sani, è emersa una conoscenza sullo stato di autorizzazione dei medicinali limitata e, a sorpresa, simile tra i genitori di entrambi i gruppi (28% dei genitori di bambini sani, 35% dei genitori di bambini affetti da malattie croniche). Di conseguenza, in mancanza di informazioni adeguate e soddisfacenti, una buona parte dei genitori ha rifiutato il trattamento off-label del tutto (20% dei genitori di bambini sani e 9% dei genitori di bambini affetti da malattie croniche) mentre una notevole quantità ha accettato solo in mancanza di un'alternativa (genitori di bambini sani: 72%; genitori di bambini malati cronici: 51%).

Da questo contesto, è emerso un altro importante quesito sull'uso off-label dei farmaci in pediatria, ovvero, se è realmente necessario prescrivere un farmaco off-label come trattamento di prima linea in presenza di alternative terapeutiche efficaci, o, prima di prescrivere in maniera inappropriata, attendere eventualmente il fallimento della terapia autorizzata.

Considerazioni di carattere legale

Dal punto di vista legale, le maggiori perplessità sollevate da EMA riguardano il rischio per la sicurezza del paziente derivante dall'uso dei farmaci off-label per indicazione, per dosaggio, per forma farmaceutica, per età, o dall'uso dei farmaci senza autorizzazione.

Normativa farmaceutica

Dopo lo scandalo della talidomide, sia in Germania che in altri paesi europei è stata attuata una fitta rete di normative per i controlli di prevenzione sulla produzione e commercializzazione di prodotti farmaceutici, al fine di individuare gli effetti nocivi di un farmaco prima che si manifestino sull'uomo. Pertanto, l'obbligo di autorizzazione o approvazione ufficiale di un farmaco è l'elemento essenziale che assicura, legalmente, che il farmaco è stato testato da un punto di vista sia chimico/fisico/biologico sia tossicologico/farmacologico (anche sull'uomo). In Germania, il mancato rispetto di questa normativa comporta sanzioni penali, se intenzionale, o sanzioni amministrative, se non intenzionale. Se un medico prescrive un farmaco che è qualificato per essere registrato, ma non ha ancora ottenuto l'autorizzazione, la responsabilità penale per istigazione o complicità all'immissione illegale sul mercato sarebbe a carico del medico prescrittore, a meno che il medico si avvalga di "prescrizione per uso compassionevole". La situazione in cui un farmaco, clinicamente testato ma ancora non autorizzato, viene dispensato gratuitamente e per una malattia grave o invalidante che non può essere altrimenti trattata, rappresenta un'eccezione all'obbligo di autorizzazione.

Come in Germania, anche altri paesi europei hanno in parte adottato speciali disposizioni di legge per l'uso di farmaci off-label, come la possibilità, in Svizzera, di una deroga regolamentare temporanea per la dispensazione di farmaci/dispositivi, non ancora approvati, per la cura di malattie mortali o nel caso in cui il medico prescrittore ne dimostri l'indicazione terapeutica sulla base di una diagnosi accurata. Sulla scia di un recente scandalo di un medicinale, la Francia ha creato una versione più restrittiva di questa soluzione di legge per la somministrazione di farmaci off-label, ovvero un permesso di "raccomandazioni d'uso temporanee (TRU)" che l'azienda richiedente può ottenere previa dimostrazione all'agenzia regolatoria francese, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), del rispetto dei seguenti criteri: qualità delle evidenze scientifiche, sicurezza generale del farmaco, e gravità e frequenza della malattia. Tale permesso è limitato a 3 anni ed è continuamente sottoposto a valutazione dei rischi da parte di un comitato di esperti nominati dalla ANSM che può in qualsiasi momento, nell'arco di questa concessione, modificare, sospendere, o addirittura annullare il TRU. In altri paesi dove non esistono controlli preventivi, formali o legali, possono solo essere dettate le condizioni per un uso off-label di un farmaco,

come la legge di Bella in Italia, la normativa spagnola 41/2002 in Spagna o il decreto regio 1015/2009 in Austria. In aggiunta, data la mancanza di un'indicazione nel foglietto illustrativo, il paziente deve essere informato circa il carattere speciale del trattamento off-label e deve essere assicurata una prospettiva ragionevole di successo (almeno sulla base dei risultati di studi di fase II, secondo la normativa italiana 244/2007 - Finanziaria 2008).

Illecito civile

Secondo principi comuni di giurisprudenza medica, al fine di evitare sanzioni penali, "qualsiasi deviazione dagli standard medici deve seguire precondizioni speciali: in primo luogo, ci deve essere un motivo valido per la scelta di un metodo meno sicuro, e, in secondo luogo, sono necessarie misure di sicurezza supplementari in grado di compensare un aumento del rischio di trattamento" (sezione 839 BGB Rn 6, codice civile tedesco).

Per evitare un processo di malasanità, il medico scrupoloso deve dimostrare la sua buona intenzione all'uso off-label. Se un farmaco è utilizzato per una malattia per la quale non è stato sufficientemente testato, il medico stesso deve garantire un maggiore livello di attenzione (soprattutto per quanto riguarda la dose) e un monitoraggio per essere in grado di riconoscere eventuali segnali di tossicità e agire immediatamente. Inoltre, il paziente deve essere adeguatamente informato sulla mancanza di autorizzazione del farmaco e sulla possibilità di reazioni avverse non note. Solo in questa circostanza il paziente ha la possibilità di valutare se essere trattato con un farmaco convenzionale (testato e già approvato) o con un nuovo prodotto non ancora approvato ma con possibilità di risultati migliori. Il medico ha, inoltre, il dovere di informare il paziente quando l'assicurazione sanitaria potrebbe non coprire le spese di un trattamento off-label. In questo caso, nonostante siano state attuate misure preventive e protettive, se il paziente, informato, ha subito danni a causa dell'uso off-label, la responsabilità ricade solo sul produttore farmaceutico.

Normativa sull'assicurazione sanitaria

Dal momento che l'uso off-label dei medicinali di solito non è studiato negli studi clinici, i trattamenti off-label non sono coperti da assicurazione sanitaria. Qui è riportato l'esempio della Germania. Per i pazienti con una assicurazione sanitaria privata l'uso dei farmaci off-label può essere assicurato in quanto vi è un interesse legittimo per i pazienti ad utilizzare farmaci non appartenenti alla medicina convenzionale, ma che hanno dimostrato un miglior beneficio. La situazione è più complessa nell'ambito dell'assicurazione sanitaria pubblica dove il Tribunale sociale federale ha disposto requisiti severi per le evidenze di efficacia dei farmaci che vengono somministrati off-label: malattia grave o invalidante o rischiosa per la vita; mancanza di scelte terapeutiche alternative e ragionevole aspettativa di successo del trattamento, curativo o palliativo, sulla base dei dati disponibili.

Attualmente, oltre ad una forte esigenza di trattamento, affinché i medicinali non autorizzati possano essere prescritti a carico dell'assicurazione sanitaria pubblica è necessario che non sia violata la legislazione farmaceutica, che sia stato analizzato attentamente il profilo rischio-beneficio e che la persona assicurata abbia accettato previa informazione sul trattamento.

La panoramica sugli aspetti etico/legali dell'uso off-label dei farmaci mostra che la normativa regolatoria sul trattamento off-label è strettamente dipendente dalle leggi nazionali sul farmaco, per cui tra i singoli paesi dell'Unione europea esiste un forte diversità nel gestire il problema e nel moderare gli effetti negativi. Due tipi di approcci armonizzati possono essere implementati come accordo provvisorio tra i paesi. In primo luogo, l'EMA, con il supporto scientifico dei diversi stati membri europei, potrebbe fornire un elenco consensuale sugli usi off-label dei farmaci, consolidati e sostenuti da evidenze scientifiche. Secondo, come già attuato in Francia, potrebbe essere nominato un gruppo di esperti per la valutazione e l'approvazione di specifici utilizzi off-label. Entrambe le soluzioni avrebbero l'effetto di sollevare i medici da responsabilità etiche e giuridiche paradossali connesse all'uso off-label dei farmaci e di assicurarne una prestazione più sicura ed omogenea.

Conflitto di interessi: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico

Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. Ther Clin Risk Manag. 2014 Jul 12; 10: 537-46.

Consumo di tè e rischio di diabete di tipo 2: revisione sistematica della letteratura e metanalisi

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il tè, dopo l'acqua, è la bevanda più consumata e, in base al processo di produzione, può essere distinto in tè verde, tè nero e oolong tè; il tè verde è consumato principalmente nei paesi asiatici, mentre la varietà nero in America e in Europa. Da alcune evidenze scientifiche sembrerebbe che il tè sia in grado di ridurre i livelli di glucosio nel sangue e di proteggere le cellule pancreatiche in modelli murini di diabete. Studi condotti sull'uomo con lo scopo di valutare l'associazione negativa tra consumo di tè e diabete di tipo 2 hanno portato a risultati spesso contrastanti.

Sulla base di tali considerazioni è stata, quindi, condotta una revisione sistematica ed una metanalisi di studi osservazionali di coorte che hanno valutato il consumo di tè e l'incidenza di diabete di tipo 2.

Lo studio sistematico di revisione è stato effettuato mediante la ricerca in database elettronici, quali Pubmed ed EMBASE senza restrizioni in termini di periodo di tempo, età o etnia della popolazione. Sono stati esclusi dall'analisi studi pubblicati in lingue diverse dall'inglese e dal cinese. Sono stati inclusi nell'analisi: studi di coorte che hanno preso in considerazione solo il consumo di tè e non di estratti o integratori; gli studi eleggibili, inoltre, hanno valutato come esposizione di interesse il consumo di tè e come outcome l'incidenza del diabete di tipo 2 ed espresso tale relazione in termini di rischio relativo (RR) con il corrispondente intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) per i diversi livelli di frequenza di consumo di tè riportate; la frequenza di assunzione di tè doveva essere espressa in numero di tazze al giorno. Gli studi che hanno riportato stime di rischio stratificate per sesso sono stati considerati come due lavori separati; è stato considerato il modello di analisi multivariato negli studi che hanno utilizzato modelli multipli. La qualità degli studi selezionati è stata valutata mediante la scala di Newcastle-Ottawa*. Per ogni studio eleggibile sono state raccolte le seguenti informazioni: nome del primo autore, anno di pubblicazione, paese in cui lo studio è stato effettuato, popolazione in studio, sesso, periodo di follow-up, dimensione campionaria, definizione e numero dei casi, tipo di tè, dati sul consumo di tè, RR ed il relativo IC95% e le variabili corrette nell'analisi statistica. Nella maggior parte degli studi inclusi il consumo di tè è stato valutato come numero di tazze di tè bevute quotidianamente tranne che per uno di essi in cui, invece, il consumo di tè è stato distinto in settimanale o giornaliero. Sulla base di tale studio, nell'analisi è stato considerato il consumo settimanale di tè (che comprende una volta a settimana, 2-3/settimana, 4-6/settimana) come < 1 tazza/die e quotidiano (che comprende una volta al giorno, 2-3/die, 4-5/die e 6/die) come 1 tazza/die. Gli studi che hanno preso in considerazione il non-consumo di tè al giorno come standard (RR=1) sono stati utilizzati come riferimento. Il test z è stato utilizzato per verificare se RR=1. Per la metanalisi è stato utilizzato il modello ad effetto casuale. Il consumo di tè è stato classificato come segue: nessun consumo, basso, 0-1, 1-3 e 4 tazze/die, utilizzando come gruppo di riferimento le prime due categorie. L'eterogeneità statistica tra gli studi è stata valutata con i test I² e Q. Le analisi sono state stratificate per frequenza di consumo di tè. Nel primo modello è stato calcolato l'RR aggregato in base ai singoli studi eleggibili. Con lo scopo di valutare in maniera più puntuale l'associazione tra consumo elevato di tè e diabete di tipo 2, è stato utilizzato un modello in cui il gruppo 3 tazze/die è stato confrontato con quelli di riferimento (nessun consumo e basso consumo). Sono state effettuate delle analisi per sottogruppi considerando il sesso e l'area geografica di provenienza. Potenziali bias di pubblicazione sono stati verificati mediante la costruzione di un funnel plot e la asimmetria è stata valutata mediante un test di regressione di Egger. Dalla ricerca sistematica sono stati selezionati 519 potenziali studi da cui sono stati esclusi 499. Dei 20, dopo la valutazione dei test completi, ne sono stati selezionati 12 che rispondevano ai criteri di inclusione di cui 6 condotti negli USA, 3 in Asia e 3 in Europa per un totale di 761.949 soggetti e 29.981 casi incidenti di diabete. L'età dei partecipanti è risultata compresa tra 17-88 anni e la durata media di follow-up tra 3,4-18 anni. Dal primo modello di analisi non è emersa alcuna relazione statisticamente significativa tra il consumo di

tè e il diabete di tipo 2 (RR = 0,99, IC95% 0,95-1,03; p=0,549). Dalle analisi stratificate è emersa, invece, un'associazione tra consumo elevato di tè (4 tazze/die) rispetto al non uso o basso consumo (RR=0,84 IC95% 0,71-0,99). Nel secondo modello di analisi è stato evidenziato che il consumo quotidiano di 3 tazze è associato ad una riduzione del rischio di diabete di tipo 2 (RR 0,84 IC95% 0,73-0,97, p=0,014). Nelle analisi per sottogruppi è emersa una differenza tra sessi relativamente al consumo di tè e diabete di tipo 2. Rispetto al gruppo di riferimento l'associazione tra consumo di 3 tazze/die e riduzione del rischio di diabete di tipo 2 è risultata solo per il sesso femminile. Dall'analisi condotta per area geografica è emersa una riduzione del rischio di diabete di tipo 2 associato alla popolazione asiatica (RR=0,84, IC95% 0,71-1,00). Dalla metanalisi è, dunque, emersa una relazione tra il consumo di 4 tazze di tè al giorno e una riduzione del rischio di diabete di tipo 2 quasi del 16%; inoltre, dal modello ad effetti casuali è emerso che il consumo di 3 tazze/die rispetto al non uso è risultato associato ad una riduzione del rischio (RR = 0,84 IC95% 0,73-0,97, p= 0,014). L'analisi per sesso ha evidenziato una differenza relativamente al consumo di tè e diabete di tipo 2 e tale risultato, come sottolineato dagli autori, potrebbe essere dovuto al più elevato numero di lavori che hanno considerato il sesso femminile. Dall'analisi per area geografica è emersa un'associazione tra il consumo di tè e la riduzione del rischio di diabete nell'ambito della popolazione asiatica e tale risultato potrebbe essere spiegato dal fatto che in tale area geografica si consuma prevalentemente tè verde che a differenza del tè nero e dell'oolong è più efficace nel migliorare il profilo lipidico e in maniera più rapida rispetto alle altre varietà. L'esatto meccanismo attraverso cui il tè protegge dall'insorgenza del diabete di tipo 2 è ancora dibattuto; in realtà ne sono stati ipotizzati tre: il tè migliorerebbe l'insulino-resistenza, il consumo di tè avrebbe un effetto sulla gluconeogenesi a livello epatico e, infine, sembrerebbe esercitare un effetto protettivo a livello del tessuto pancreatico.

Dalla metanalisi è emerso che il consumo giornaliero di tè (3 tazze/die) è associato ad una riduzione del rischio di diabete di tipo 2. Tuttavia, sono sicuramente necessari ulteriori studi per definire meglio tale associazione e che prendano in considerazione le diverse varietà di tè e la differenza di genere.

I limiti che potenzialmente hanno influenzato i risultati dello studio sono sicuramente l'esclusione di lavori in lingua diversa dall'inglese e dal cinese, il consumo espresso in tazze senza considerare le possibili diverse dimensioni e volumi delle stesse, inoltre, né la presenza di caffeina nel tè né diversi stili di vita sono stati considerati come variabili in nessuno degli studi inclusi. Infine, gli studi inclusi nell'analisi hanno considerato diverse varianti di tè, tuttavia non è stato possibile considerarle singolarmente rispetto al rischio di diabete di tipo 2.

Parole chiave: tè, diabete di tipo 2, revisione sistematica e metanalisi

Riferimento bibliografico:

Yang J, Mao QX, Xu HX, Ma X, Zeng CY. Tea consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis update. *BMJ Open*. 2014 Jul 22;4(7):e005632.

Note:

Newcastle-Ottawa scale: è una scala di valutazione della qualità di studi osservazionali con disegno di coorte e caso-controllo. Non assegna punteggi, ma stelle fino ad un massimo di 9 e valuta il metodo di selezione della popolazione in studio, la confrontabilità, il metodo di verifica dell'esposizione e gli outcomes.

Sindrome di Stevens-Johnson associata all'uso di farmaci e vaccini nei bambini: risultati di uno studio caso-controllo
A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'insorgenza di reazioni avverse a farmaci (ADR) in età pediatrica rappresenta un importante problema di la salute pubblica. Due revisioni di studi osservazionali hanno valutato l'ospedalizzazione pediatrica da ADR ed hanno mostrato una percentuale di ammissione ospedaliera del 2,1% (95% IC 1,0%-3,8%) tra il 1976 e il 1996 e del 2,9% (95% IC 2,6%-

3,1%) tra il 1964 e il 2009. Tra le ADR maggiormente riportate in adulti e bambini rientrano le reazioni cutanee gravi, quali la Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la Necrolisi Epidermica Tossica (NET). Negli adulti il 60-70% dei casi di SJS e NET è stato attribuito al farmaco in uso; nei bambini, invece, la relazione tra farmaci e SJS/NET è ancora poco chiara. Dai risultati di analisi aggregate, di pazienti con età < 15 anni, è emerso che i farmaci maggiormente associati alla SJS e alla NET sono antibiotici sulfonamidici, fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina. Sono stati associati, inoltre, a un aumento del rischio anche i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido valproico e il paracetamolo. In Italia, viene condotta dal 1999 una sorveglianza attiva con l'obiettivo di valutare il ruolo di farmaci e vaccini nell'insorgenza di eventi avversi acuti come causa di ospedalizzazione in pazienti pediatriche, con particolare attenzione ai casi di SJS e NET.

Al fine di stimare, in pazienti pediatriche, il rischio di SJS e NET associato a farmaci già noti come causa di tali condizioni e di stabilire nuovi potenziali segnali d'allarme, è stato condotto uno studio caso-controllo.

Lo studio caso-controllo ha coinvolto 9 ospedali pediatriche italiani (Genova, Torino, Firenze, Perugia, Roma [2 ospedali], Napoli e Palermo). Sono stati reclutati i pazienti con età compresa tra 1 mese e 18 anni, che avevano ricevuto una visita di emergenza in uno degli ospedali partecipanti ed erano stati ospedalizzati per una delle seguenti condizioni: malattia mucocutanea non infettiva, disordine neurologico, lesione gastro-intestinale e trombocitopenia. I criteri di esclusione sono stati: diagnosi concomitante di cancro o immunodeficienza; inoltre, sono stati esclusi i pazienti che presentavano tra i disordini neurologici le epilessie febbrili, diagnosi di epilessia e mal di testa. I pazienti arruolati sono stati intervistati da farmacisti e medici che, mediante un questionario, hanno raccolto dati sulla loro storia medica e sull'esposizione a farmaci e vaccini. Nello specifico, sono stati considerati nelle analisi i farmaci assunti per almeno 3 settimane prima dell'insorgenza dell'evento; mentre per i vaccini tale intervallo temporale è stato esteso a 6 settimane. Nel gruppo dei casi sono stati reclutati i bambini ospedalizzati per reazioni mucocutanee, dimessi con una diagnosi finale di SJS o NET. Per tali pazienti sono state estratte le seguenti informazioni: sito della lesione mucosa (occhio, bocca e ano); consultazione dermatologica e trattamento farmacologico somministrato durante l'ospedalizzazione. Nel gruppo dei controlli sono stati reclutati i bambini ospedalizzati per disordini neurologici non convulsivi. I bambini con lesioni gastro-intestinali e trombocitopenia sono stati esclusi dal gruppo di controllo, poiché tali condizioni sono state frequentemente associate ai trattamenti farmacologici d'interesse. L'Odds Ratio (OR) grezzo e aggiustato è stato stimato mediante il modello di regressione logistica, per l'Odds Ratio aggiustato sono stati considerati come potenziali fattori di confondimento l'età e l'uso concomitante di altri farmaci. Di 2.483 bambini ospedalizzati per l'insorgenza di reazioni mucocutanee tra il 01/11/1999 e il 31/10/2012, 37 sono stati ospedalizzati per sospetta SJS o NET; di questi 8 casi (22%) sono stati esclusi per una non conferma della diagnosi. Le diagnosi non confermate hanno riguardato casi di: eritema stafilococcico (3 casi), eritema multiforme (2 casi), malattia di Kawasaki (1 caso), reazione cutanea al farmaco non specificata (1 caso) e rash cutaneo (1 caso). Nello stesso periodo, 1.362 bambini con disordini neurologici sono stati inclusi nel gruppo di controllo; i disordini neurologici più frequenti sono stati: disturbi della coscienza (sincope, sonnolenza, debolezza, vertigine), eventi con pericolo di vita apparente (ALTE) e disordini del movimento (sintomi extrapiramidali). I casi e i controlli non hanno presentato differenze in base al sesso, mentre i pazienti del gruppo dei casi erano più giovani, con una età mediana rispettivamente nei due gruppi di 3 e 4 anni. Un'anamnesi positiva di manifestazioni allergiche sistemiche è stata riportata in 2 pazienti del gruppo dei casi (7%) e in 86 del gruppo di controllo (6%). La durata media dell'ospedalizzazione dei casi di SJS è stata 9 giorni, ovvero 3 giorni più lunga rispetto ai controlli. Solo un caso di NET è stato incluso nello studio. Il gruppo dei casi è stato più frequentemente esposto a farmaci nelle 3 settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi (79% vs 58% nel gruppo di controllo; OR aggiustato per età 2,4; 95% IC 1,0-6,1). La percentuale di bambini esposti a vaccini è stata del 14% nei casi e del 10% nei controlli; tale differenza è spiegata dalla diversa età dei pazienti nei 2 gruppi (OR aggiustato 0,9; 95% IC 0,3-2,8). La durata della terapia farmacologica è stata generalmente breve, ad eccezione dei rimedi omeopatici e degli integratori. Sono stati 9 i bambini che, dopo l'ammissione in ospedale, hanno continuato a ricevere almeno uno dei farmaci utilizzati prima

dell'ospedalizzazione. L'OR grezzo e aggiustato è stato stimato per tutti i farmaci assunti da almeno due pazienti. Gli antiepilettici hanno presentato il più alto valore di OR aggiustato (26,8; 95% IC 8,4-86,0), in particolare l'acido valproico ha presentato un OR di 48,1 (95% IC 9,7-237,5), con 1 caso dei 3 esposti che ha continuato il trattamento durante l'ospedalizzazione. Il secondo rischio più alto è stato stimato per i corticosteroidi (OR aggiustato 4,2; 95% IC 1,8-9,9) seguito dagli antibiotici (OR aggiustato 3,3; 95% IC 1,5-7,2). È stato stimato, inoltre, un rischio significativo anche per il paracetamolo (OR aggiustato 3,2; 95% IC 1,5-6,9), ma non per i FANS (OR aggiustato 2,4; 95% IC 0,8-7,3). Inoltre, quando i valori di OR sono stati aggiustati nei casi e nei controlli mediante un ampliamento dei tempi d'esposizione (considerando non esposti anche i pazienti che hanno assunto il farmaco il giorno dell'insorgenza dell'evento o due giorni prima), sono state riscontrate variazioni minime. Differenze minime sono state osservate anche per i farmaci più sensibili a variazioni nella finestra d'esposizione: è stato riscontrato, infatti, per gli antibiotici un OR aggiustato di 4,2 (95% IC 1,8-9,4); per i corticosteroidi di 4,1 (95% IC 1,7-10,1) e per il paracetamolo di 2,9 (95% IC 1,3-6,5), mentre nessun aumento del rischio è stato osservato per i FANS (OR aggiustato 1,2; 95% IC 0,3-5,5). Un aumento del rischio, inoltre, è stato stimato con l'uso concomitante di antibiotici e paracetamolo (OR aggiustato 5,1; 95% IC 2,0-13,2). Inoltre, quando nella finestra temporale di esposizione non sono stati inclusi quei farmaci assunti nei due giorni precedenti l'insorgenza dell'evento, l'OR è risultato ridotto a 3,9 (95% IC 1,3-11,9).

In conclusione, lo studio osservazionale descritto fornisce informazioni aggiuntive relative al ruolo eziologico di farmaci e vaccini nell'insorgenza di SJS nei bambini. In particolare, è stato stimato un rischio 27 volte maggiore per i farmaci antiepilettici e 3 volte maggiore per gli antibiotici (anche se la potenza dello studio non ha permesso di differenziare le tre classi principali, quali penicilline, cefalosporine e macrolidi). Tra gli altri farmaci, un incremento statisticamente significativo del rischio è stato osservato per il paracetamolo e i corticosteroidi con un OR variabile tra 3,2 e 4,2.

Risultati simili sono stati ottenuti da un'analisi aggregata di due studi caso-controllo internazionali e multicentrici, che si è differenziata dallo studio caso-controllo per la definizione del periodo di esposizione al farmaco; 7 giorni per lo studio di analisi aggregate e 3 settimane per lo studio caso-controllo. Bisogna considerare, inoltre, che nello studio caso-controllo, con l'eccezione dei vaccini, la maggior parte dei farmaci era ancora in corso nella settimana precedente l'insorgenza dei sintomi e che l'inizio del trattamento preso in considerazione è coerente con l'evoluzione della SJS. Infatti, secondo l'algoritmo ALDEN (ALgorithm of Drug causality for Epidermal Necrosis) il tempo che intercorre tra la prima assunzione del farmaco e l'insorgenza dell'evento è definito "indicativo" se va dai 5 ai 28 giorni o "compatibile" dai 29 ai 56 giorni. Solo 1 caso di NET è stato incluso nello studio, mentre nell'analisi aggregata sono stati 27 su 80 i casi considerati (34%). Tale differenza potrebbe essere spiegata dalla diversa età dei bambini (una mediana di 3 anni per lo studio caso-controllo e 6 anni nello studio di analisi aggregate). È stato, inoltre, considerato improbabile l'eventuale bias correlato ad una erronea classificazione di SJS e NET, poiché considerate entrambe varianti della stessa malattia. È stato considerato improbabile, inoltre, l'inclusione dell'eritema multiforme tra le diagnosi di SJS.

Nonostante i bambini con diagnosi di SJS coinvolti nella studio siano stati solo 29, essi rappresentano la seconda più grande e probabilmente più giovane serie di casi inclusi in uno studio osservazionale. Inoltre, anche se la SJS è una condizione patologica estremamente rara, data la gravità dell'evento è necessario continuare a valutare la possibile associazione tra farmaci e SJS, con lo scopo di stabilire una stima più precisa del rischio correlato ai farmaci già noti e di evidenziare nuovi potenziali segnali.

Parole chiave: Sindrome Stevens-Johnson, età pediatrica, farmaci, vaccini, studio caso-controllo.

Conflitto di interesse: Durante il periodo 1999-2012, lo studio ha ricevuto finanziamenti da alcune Istituzioni Pubbliche italiane: Istituto Superiore di Sanità (ISS), Ministero della Salute e Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ma senza alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e analisi dei dati e nella stesura dell'articolo.

Riferimento bibliografico: Umberto Raucci et al. Stevens-Johnson Syndrome Associated with Drugs and Vaccines in Children: A Case-Control Study. Plos One. Published on July 16, 2013.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Confronto della stabilità scheletrica a lungo termine tra sistemi di fissaggio biodegradabili e al titanio in seguito ad intervento di osteotomia con split bilaterale sagittale (BSSO): uno studio di coorte basato su un trial multicentrico controllato e randomizzato

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

L'osteosintesi al titanio rappresenta il gold standard dei sistemi di fissaggio nella chirurgia maxillofaciale; il titanio solitamente viene rimosso durante un secondo intervento dopo la guarigione dell'osso nel 5-40% dei casi.

L'osteosintesi biodegradabile è stata sviluppata per ridurre o eliminare i problemi associati alla rimozione delle placche in titanio, riducendo così i disagi non solo per i pazienti, ma anche per la società e per il sistema sanitario.

Lo studio qui presentato è parte di un più ampio progetto i cui risultati a 8 settimane dopo l'intervento sono già stati precedentemente pubblicati (Buijs GJ et al., J Dent Res 2012; 91:299-304): quando è stato possibile applicare le placche e viti biodegradabili, la stabilità a breve-termine non è sembrata inferiore rispetto all'uso di placche e viti al titanio.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare la stabilità scheletrica a lungo termine dei sistemi biodegradabili come alternativa potenziale al titanio per il fissaggio di osteotomie con split bilaterale sagittale (BSSO).

Questo studio di coorte prospettico deriva da un RCT; nello studio di coorte sono stati inclusi solamente i pazienti dell'originario RCT di età superiore a 18 anni e sottoposti a BSSO. Sono stati, invece, esclusi i pazienti sottoposti simultaneamente a genioplastica o a osteotomia di tipo Le Fort I.

Del trial originario facevano parte 230 pazienti, trattati da dicembre 2006 a luglio 2009 in quattro diversi dipartimenti di Chirurgia Orale e Maxillofaciale nei Paesi Bassi; tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato prima dell'arruolamento e per la pubblicazione dello studio.

Nel trial originario i pazienti erano stati assegnati al gruppo controllo con titanio (KLS Martin, Gebruder Martin GmbH & Co. Tuttlingen, Germany) o al gruppo con dispositivi biodegradabili (Inion CPS, Inion Ltd. Tampere, Finland).

Le osteotomie mandibolari sono state fissate con viti e placche biodegradabili di 2,5 mm o di titanio di 2,0 mm; i pazienti non presentavano fissaggi maxillomandibolari rigidi, ma soltanto elastici postoperatori ed è stata, inoltre, suggerita una dieta con cibi morbidi per 5 settimane. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento ortodontico prima e dopo l'intervento, e a tutti è stata posizionata una stecca per raggiungere la corretta occlusione.

La valutazione della stabilità scheletrica, intesa come differenza tra alcune variabili cefalometriche valutate alla visita finale di follow-up (T2) e immediatamente nel postoperatorio (T1), a 2 anni dall'intervento con placche e viti biodegradabili o di titanio costituiva l'outcome più importante dello studio. I punti B (ovvero il punto più rientrante della regione anteriore del mascellare inferiore) e Pogonion Pg (punto più sporgente della sinfisi mentoniera) sono stati scelti come le variabili più importanti per indicare una recidiva. Inoltre, la relazione tra la quantità di recidive e altre variabili che avrebbero potuto influenzarle sono state valutate per i punti B e Pg; tra queste variabili, ad esempio, sesso femminile, età, la lunghezza mandibolare, la lunghezza del corpo mandibolare.

L'ultimo cefalogramma pre-operatorio (84 giorni per il gruppo titanio e 90 per il gruppo con dispositivo biodegradabile) è stato considerato come T0; il secondo cefalogramma (T1) è stato effettuato durante il primo controllo post-operatorio, a 8 giorni per entrambi i gruppi. Infine, i

dati relativi al terzo cefalogramma (T2) sono stati raccolti 2 anni dopo l'intervento (una media di 27 mesi per il gruppo con titanio rispetto a una media di 25 mesi per il gruppo trattato con dispositivo biodegradabile).

Dei 230 originari pazienti randomizzati, 149 hanno completato i 2 anni di follow-up post-operatorio; pazienti con fratture (n=6), sottoposti a osteotomie Le Fort I (n=11), a intervento bimaxillare (n=34), a genioplastica simultanea (n=14), setbacks BSSO (n=6), pazienti di età inferiore a 18 anni (n=5), assenza di uno dei 3 cefalogramma (n=16), pazienti con cefalogramma laterale di scarsa qualità (n=20) sono stati considerati tutti fattori di esclusione per l'analisi dei dati effettuata, di conseguenza, su 15 pazienti del gruppo con dispositivi biodegradabile e 22 del gruppo con dispositivi in titanio. I due gruppi non presentavano differenze significative per quanto riguarda età e sesso dei partecipanti.

La recidiva media orizzontale (SD) misurata al punto B per il gruppo con dispositivo biodegradabile era di 0,03 (1,7) mm e 0,3 (2,3) mm per il gruppo con placche al titanio (differenza media -0,3 mm (95% CI -1,7 a 1,1); t -0,37, df=35, p=0,71). La recidiva media verticale al punto B era 1,1 (1,5) mm per il gruppo con dispositivo biodegradabile e 0,9 (1,6) mm per il gruppo con titanio (differenza media -0,2 mm (95% CI -0,9 a 1,2); t -0,34, df=35, p=0,41).

La recidiva media orizzontale al punto Pg per il gruppo con fissaggio biodegradabile era di 0,1 (2,0) mm e 0,3 (2,6) mm per il gruppo con titanio (differenza media -0,2 mm (95% CI -1,8 a 1,4); t -0,23, df=35, p=0,45); la recidiva media verticale invece era di 1,7 (1,5) mm e di 0,6 (1,7) mm, rispettivamente (differenza media -1,1 mm (95% CI <0,001 a 2,2); t -2,0, df=35, p=0,05). Non si sono registrate differenze significative nei 2 gruppi per quanto riguarda i fattori predittivi di recidiva quali base del cranio, mascella, relazioni intermascellari e altezza della faccia. La progressione orizzontale al punto B è risultata significativamente associata ad una maggiore recidiva orizzontale al punto B nell'analisi di regressione univariata (coefficiente di regressione (B) -0,4 (95%CI-0,8 a 0,1); t=-2,8, df=36, p=0,008). La stessa analisi è stata applicata alla recidiva orizzontale al punto Pg (B=-0,4 (95%CI-0,7 a 0,1); t=-2,9, df=36, p=0,007), alla recidiva verticale al punto B (B=-0,3 (95%CI-0,5 a 0,1); t=-3,2, df=36, p=0,002) e alla recidiva verticale al punto Pg (B=-0,5 (95%CI-0,7 a 0,2); t=-3,5, df=36, p=0,001).

L'età, il sesso femminile, la lunghezza della mandibola, la lunghezza del corpo della mandibola e l'angolo del piano mandibolare non sono risultati significativamente associati a una maggiore recidiva orizzontale e verticale al punto B e Pg. Analizzando la recidiva orizzontale al punto B per la combinazione dei fattori predittivi "sesso femminile" e "progressione orizzontale al punto B", solamente la progressione orizzontale al punto B è risultata significativamente associata con una maggiore recidiva al punto B (B=-0,4 (95% CI -0,7 a -0,1); t=-2,3, df=36, p=0,03); la stessa associazione è stata osservata per la recidiva orizzontale al punto Pg: solamente la progressione è risultata significativamente associata con una maggiore recidiva.

In conclusione questo studio afferma che la stabilità scheletrica post-operatoria a 2 anni da un intervento BSSO non varia in maniera significativa tra pazienti trattati con placche e viti biodegradabili (Inion CPS) e quelli trattati con placche e viti in titanio (KLS Martin). Data la comparabilità delle recidive, l'utilizzo dei dispositivi biodegradabili Inion CPS negli interventi di BSSO non deve essere scoraggiato.

Parole chiave: dispositivi di fissaggio, sistemi biodegradabili, titanio.

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Riferimento bibliografico:

van Bakelen NM et al., Comparison of the long-term skeletal stability between a biodegradable and a titanium fixation system following BSSO advancement – A cohort study based on a multicenter randomized controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg 2014, doi: 10.1016/j.bjoms.2014.06.014.

Riduzione di fluidi nello scompenso cardiaco acuto: confronto tra terapia a base di diuretici e impiego di dispositivi medici

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

Negli Stati Uniti circa 5 milioni di individui sono affetti da scompenso cardiaco acuto (acute heart failure, AHF) e per il 2030 è previsto un aumento del 25% di tale valore. In pazienti di età >65 anni l'insorgenza di AHF determina un incremento della mortalità e dei costi socio-sanitari. I sintomi di AHF, come dispnea ed edema, sono segno di congestione emodinamica che può precipitare in seguito ad eventi quali insorgenza di cardiopatia ischemica, aritmia, ipertensione, alterazioni della funzione renale.

Obiettivo di questa revisione è stato confrontare diuretici e ultrafiltrazione e prendere in esame le recenti evidenze sul loro uso.

La terapia farmacologica per la congestione polmonare e periferica nell'AHF è principalmente basata sull'impiego dei diuretici dell'ansa, quali furosamide, torsemide e bumetanide che, somministrati per via endovenosa, agiscono inibendo il riassorbimento di sodio e cloro a livello della branca ascendente dell'ansa di Henle. La furosamide, una volta somministrata per via endovenosa, produce i suoi effetti da 30 minuti a circa 6 ore.

Pur essendo i diuretici dell'ansa prescritti nel 90% dei pazienti ospedalizzati per AHF, è stato evidenziato che il loro impiego ad alte dosi è associato a un aumentato rischio di insufficienza renale e morte. Infatti, questi farmaci possono provocare una significativa attivazione neuroormonale, alterazioni dell'equilibrio elettrochimico e peggioramento della funzione renale con conseguente insorgenza di sindrome cardiorenale di tipo 1, riospedalizzazione e morte. La dose somministrata può contribuire sia a un miglioramento che a un peggioramento della sopravvivenza in rapporto all'effetto decongestionante o, all'opposto, in rapporto all'attivazione neuroormonale. Inoltre, l'uso di questi farmaci può determinare l'insorgenza di resistenza nei pazienti, rendendoli inefficaci anche se somministrati ad alte dosi. Nel 2011, visti i contrastanti effetti dei diuretici dell'ansa in pazienti con AHF, è stato condotto un studio clinico prospettico randomizzato, denominato Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE; *New Engl J Med* 2011; 364: 797-805) su 308 soggetti affetti da AHF, al fine di valutare l'efficacia a basse o alte dosi di una sola somministrazione ogni 12 ore rispetto all'infusione continua. La somministrazione singola è risultata indurre effetti paragonabili all'infusione continua in termini di AUC e di variazioni di creatinina serica dopo 72 ore dal trattamento. L'uso di basse o alte dosi non ha prodotto differenze significative nell'endpoint primario composito a 60 giorni, basato sul numero di accessi al pronto soccorso, eventi di riospedalizzazione e di morte. Tale studio ha però evidenziato l'efficacia di alte dosi di diuretici dell'ansa nell'indurre un aumentato effetto decongestionante con cambiamenti minimi e transienti della funzionalità renale in assenza di esiti negativi a lungo termine.

Il recente sviluppo di nuovi dispositivi portatili, che non richiedono un monitoraggio in terapia intensiva o una degenza nei reparti di dialisi, ha riproposto l'ultrafiltrazione (UF) per l'AHF come possibile alternativa all'uso dei diuretici. L'UF consiste in un circuito extracorporeo che, grazie all'applicazione di una pressione idrostatica positiva, favorisce la rimozione di acqua plasmatica e piccoli soluti, come il sodio, e la produzione di un ultrafiltrato isotonico. L'estrazione meccanica del sangue dal paziente avviene da un accesso venoso centrale o periferico per mezzo di una pompa peristaltica; l'accesso venoso a Y permette poi la restituzione del sangue attraverso la stessa vena. Con questa tecnica si può raggiungere una rimozione dei fluidi con tassi da 250 ml/ora a 500 ml/ora. La rimozione di una quantità di ultrafiltrato determina un lento aumento della pressione oncotica a livello capillare con conseguente richiamo nei vasi dell'acqua interstiziale dallo spazio extravascolare. Questo fenomeno, chiamato refilling capillare, promuove la risoluzione dell'edema interstiziale e cellulare. Per evitare una deplezione transitoria del volume intravascolare che potrebbe indurre l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la velocità di formazione dell'ultrafiltrato deve eguagliare la velocità di refilling, così da mantenere stabile la volemia e di conseguenza i parametri emodinamici (frequenza cardiaca e pressione arteriosa). Il recente studio clinico Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARRESS-HF; *N Engl J Med*. 2012; 367: 2296-304), effettuato su 108 pazienti anziani con grave insufficienza

renale e persistente congestione, ha dimostrato l'inferiorità di UF rispetto alla terapia farmacologica, in termini di aumentata creatinina serica ed insorgenza di eventi avversi, quali aggravamento dell'insufficienza renale, sanguinamenti e complicazioni a livello di accessi vascolari ma anche l'inefficacia di entrambi trattamenti nel ridurre la congestione.

In conclusione, seppure studi recenti hanno tentato di produrre risultati utili per migliorare le strategie di cura per la congestione polmonare e periferica nell'AHF, gli esiti sono stati insoddisfacenti sia nell'uso dei diuretici dell'ansa che in quello dell'UF. A tal scopo è attualmente in corso lo studio clinico Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure (AVOID-HF) volto a valutare i diuretici dell'ansa rispetto all'UF nel ridurre il tasso di ospedalizzazione prima dell'insorgenza di un'anomala funzione renale. Inoltre, recenti studi retrospettivi e prospettici suggeriscono una efficacia superiore per torsemide rispetto a furosamide nell'AHF.

Conflitto di interesse: un autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche.

Parole chiave: scompenso cardiaco acuto, diuretici dell'ansa, ultrafiltrazione extracorporea.

Riferimento bibliografico

Krishnamoorthy A & Felker GM Fluid removal in acute heart failure: diuretics versus devices. Curr Opin Crit Care. 2014 doi:10.1097/MCC.000000000000134.

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.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Antonello Di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.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 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.

RICERCA 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.