



Newsletter numero 162 dell' 01.03.2015

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

- Position Paper AIOM-SIF "Raccomandazioni per analisi farmacogenetiche"
- Terapia personalizzata per l'asma grave
- Terapia combinata di seconda linea di empagliflozin e linagliptin nel trattamento di pazienti con diabete di tipo II non controllati adeguatamente con metformina
- Valutazione del profilo di efficacia e sicurezza dell'associazione insulina degludec e liraglutide rispetto alle singole monoterapie in pazienti con diabete di tipo 2 non in trattamento insulinico: risultati di uno studio clinico di fase III
- Effetto analgesico, ansiolitico ed anestetico della melatonina: nuova possibilità di utilizzo in pediatria
- Terapia con statine in pazienti con sindrome coronarica acuta: livelli ottimali di colesterolo LDL ed effetto della potenza della statina
- Effetti a breve termine dell'iperprolattinemia indotta dal risperidone sul metabolismo lipidico in bambini e adolescenti mai trattati (naïve)
- Sicurezza dei farmaci biologici nell'artrite reumatoide: risultati da studi clinici randomizzati e registri

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Outcome angiografico a 10 mesi ed esito clinico a 4 anni dopo impianto di stent a eluizione di everolimus versus stent a eluizione di sirolimus in pazienti con diabete mellito (Studio clinico randomizzato DiabeDES IV)
- Profilassi con etanolo del rubinetto per la riduzione delle infezioni del sangue associate all'utilizzo di cateteri centrali in casi di insufficienza intestinale pediatrica

Raccomandazioni per analisi farmacogenetiche*A cura del Gruppo di Lavoro AIOM-SIF*

AIOM - *Coordinatore: Giuseppe Altavilla (Messina), Roberto Bordonaro (Catania), Antonio Contu (Sassari), Evaristo Maiello (S. Giovanni Rotondo - FG), Maria Rosa Strada (Pavia)*

SIF - *Coordinatrice: Teresita Mazzei (Firenze), Romano Danesi (Pisa), Enrico Mini (Firenze), Giorgio Monotti (Roma), Giuseppe Toffoli (Aviano - PN), Marina Ziche (Siena).*

Il Testo completo del Position Paper è disponibile su SIFWEB alla pagina:

http://www.sifweb.org/docs/sif_aiom_position_paper_raccomand_farmacogen_gen15.pdf.

Terapia personalizzata per l'asma grave*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

I pazienti con asma grave o BPCO hanno spesso un controllo dei sintomi non ottimale a causa di un trattamento inadeguato. Una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici, dei fenotipi, degli endotipi e le nuove tecnologie disponibili nel campo della biologia molecolare e nell'immunogenetica hanno reso possibile sintetizzare anticorpi monoclonali specifici virtualmente in grado di interagire con qualsiasi antigene bersaglio, o aprire nuove strade per il nuovi bersagli terapeutici.

Il meccanismo fisiopatologico primario e più importante dell' asma è rappresentato dall' infiammazione delle vie aeree, che predispone a riacutizzazioni e probabilmente al rimodellamento bronchiale. Si tratta di una patologia complessa caratterizzata da molti fenotipi diversi la cui definizione si basa sulla clinica, su fattori infiammatori o causali. Sono stati descritti profili infiammatori eterogenei, quali eosinofilo, neutrofilico e pauci-granulocitico.

La scoperta di diversi modelli di infiammazione, l'uso della fenotipizzazione molecolare e lo sviluppo di biomarcatori hanno portato ad un ulteriore e significativo passo in avanti, grazie alle nuove tecnologie nel campo della biologia molecolare e dell'immunogenetica. Questi risultati hanno permesso di sintetizzare anticorpi monoclonali specifici (MoAb) che possono interagire con qualsiasi antigene bersaglio e hanno aperto la strada allo sviluppo di opzioni terapeutiche personalizzate. Omalizumab è il primo e, attualmente, l'unico MoAb disponibile in clinica per il trattamento dell' asma.

I farmaci biologici studiati finora si sono dimostrati efficaci anche in altre malattie respiratorie o reazioni allergiche, come la sindrome di Churg-Strauss, la sindrome ipereosinofila, polmonite eosinofila, poliposi nasale, o dermatite atopica, con promettenti prospettive in ambito clinico.

Questa review si propone di fare una disamina delle nuove strategie terapeutiche per l'asma grave, classificandole in base al loro target molecolare e al meccanismo d'azione.

1. Anti-IgE

Sulla base dei dati attualmente disponibili, le IgE sono al centro dell' infiammazione immuno-indotta da allergeni. Omalizumab è un anticorpo monoclonale murino (MAE11) che può legarsi ai recettori IgE ad alta (FcεRI) e bassa affinità (FcεRII) sulla membrana di basofili e mastociti, inibendo la degranolazione e l'attivazione dei mediatori cellulari. Diversi studi clinici recenti hanno valutato l'efficacia clinica di omalizumab in pazienti con asma allergico grave non controllato. Questi studi hanno dimostrato la sua efficacia e la sicurezza, con una significativa riduzione del tasso di esacerbazioni asmatiche (fino al 50%), miglioramento della qualità della vita e nell'effetto steroid-sparing. Il dosaggio di omalizumab è basato sui livelli di IgE totali in combinazione con il peso corporeo. Al momento, non ci sono biomarcatori convalidati che permettano di identificare potenziali responder tra i pazienti con asma, con l'eccezione della periostina.

L'efficacia di omalizumab è stata recentemente dimostrata in pazienti con asma non allergica in trattamento a lungo termine. Questi dati supportano l'ipotesi di una produzione locale di IgE,

senza sensibilizzazione sistemica. Altri autori hanno confermato l'efficacia di omalizumab nei bambini con grave asma che vivono nei centri urbani negli Stati Uniti e in casi di malattie allergiche come l'orticaria, dermatite atopica, allergia al veleno di imenotteri, oculorinite, sinusite, aspergilloso allergica e broncopolmonare e la sindrome di Churg-Strauss.

Omalizumab è stato utilizzato in soggetti con sindrome di Churg-Strauss e in pazienti asmatici non controllati su alte dosi di terapia steroidea, con ottimi risultati in termini di controllo dell'asma e significativa diminuzione dell'eosinofilia periferica. Sono state evidenziate inoltre alcune relazioni sullo sviluppo di sindrome di Churg-Strauss legata alla somministrazione di anti-IgEMoAb, probabilmente a causa della riduzione di steroidi sistemici piuttosto che dovuta ad omalizumab.

Un case report ha mostrato risultati positivi con omalizumab in un paziente con polmonite eosinofila cronica recidivante, asma, sensibilizzazione allergica agli acari e pollini e alti livelli di IgE, senza recidiva di polmonite eosinofila cronica dopo 15 mesi di trattamento anti-IgE. L'analisi molecolare ha mostrato alterazioni nell'espressione di CD23 (FcεRII) sui linfociti B, che può correlare con la risposta a omalizumab, insieme a possibili effetti sulla down-regulation dei recettori FcεRI e FcεRII.

Secondo i dati attuali, omalizumab è indicato come trattamento regolare a lungo termine: i livelli di IgE e i recettori FcεRI aumentano dopo 3 - 4 settimane dalla sospensione del farmaco. Tuttavia, uno studio su un piccolo gruppo di pazienti trattati per 6 anni ha mostrato una sostanziale stabilità clinica 3 anni dopo la sospensione di omalizumab. Due recenti articoli italiani riportano anche un certo aumento dei benefici clinici a lungo termine, con un buon profilo di costo-efficacia (Menzella et al, 2012; Dal Negro et al, 2011).

Per superare i limiti di omalizumab, sono stati prodotti anticorpi monoclonali con maggiore avidità di IgE, come RG7449, un nuovo MoAb umanizzato che si lega al segmento M1 delle IgE di membrana ed ha come target i linfociti B prima che vengano attivati per produrre IgE.

Il QGE031B/ligelizumab è un nuovo anticorpo umanizzato, inibitore molto potente del recettore ad alta affinità per le IgE (FcεRI), con un miglioramento di quasi 50 volte nell'affinità per le IgE umane rispetto a omalizumab.

L'efficacia di QGE031B è in corso di valutazione in pazienti con asma allergico in una sperimentazione clinica di fase IIa, con omalizumab come comparator.

Lumiliximab è un altro agente promettente, un anticorpo anti CD23 IgG1 umanizzato (IDEC-152) utilizzato con successo in recidive di leucemia linfatica. Grazie alla sua capacità di ridurre la concentrazione di IgE in circolo attraverso l'attivazione di FcεRII (CD23) è stato testato in pazienti con asma lieve, ma senza risultati clinici particolarmente significativi.

2. Linfociti Th2 e citochine

L'asma è legato alla attivazione dei linfociti helper Th2 (le cui citochine chiave sono principalmente IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e GM-CSF) con una concomitante mancanza di inibizione da parte dei linfociti Treg per produzione difettosa di IL-10. I recettori solubili possono essere un potenziale bersaglio per nuovi farmaci, essendo le proteine di fusione delle immunoglobuline e l'RNA ricombinante in grado di interferire con le citochine Th2 o i loro recettori. L'attivazione delle cellule Th2 da parte di allergeni stimola la secrezione di IL-2 e l'espressione del suo recettore IL-2R. Daclizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la subunità CD25 di IL-2R che inibisce diverse funzioni cellulari, quali la proliferazione e la produzione di citochine. Gli effetti di questo farmaco sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato in cui 115 pazienti con asma grave sono stati randomizzati a ricevere Daclizumab o placebo per via endovenosa e i risultati hanno mostrato solo piccoli miglioramenti nella funzione polmonare e il controllo dell'asma.

L'interleuchina 13 (IL-13) favorisce la produzione di IgE da plasmacellule, il rilascio di fattori chemiotattici eosinofili e la contrazione delle cellule muscolari lisce delle vie aeree.

Uno studio preliminare su pazienti con asma allergico moderato ha testato l'uso di 2 anticorpi monoclonali anti-IL-13, uno che blocca l'epitopo specifico per IL4-R e il secondo che blocca l'epitopo che riconosce IL13-R. Risultati positivi sono stati trovati solo per attività anti-IL4 R in termini di riduzione della caduta del volume espiratorio massimo nel I° Secondo (FEV1) dopo inalazione di allergeni. L'anticorpo monoclonale IgG4 anti-IL-13 lebrikizumab è stato confrontato con il placebo nei pazienti asmatici non controllati. Lebrikizumab migliorava FEV1, in particolare nel sottogruppo con elevati valori di nitrossido esalato e periostina nel sangue periferico. La periostina è un indice indiretto dell'attività dell'IL-13 e sembra essere un

biomarker promettente per identificare potenziali responder al trattamento. Non sono emerse differenze per quanto riguarda le riacutizzazioni, la frequenza dei sintomi e l'uso di farmaci di salvataggio.

3. Eosinofili e IL-5

La maturazione, il reclutamento e la sopravvivenza degli eosinofili nel tratto respiratorio sono determinate da IL-3, GM-CSF, ma soprattutto da IL-5, che ha un ruolo chiave nella mediazione dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree in pazienti asmatici. IL-5 induce la differenziazione finale delle cellule B attivate in cellule che producono anticorpi e migliora la proliferazione e la differenziazione dei precursori degli eosinofili in eosinofili maturi. In modelli murini sembra anche coinvolta nel rimodellamento delle vie aeree, poichè la somministrazione di anticorpi anti-IL-5 impedisce la fibrosi sub-epiteliale e peribronchiale indotta dall'inalazione di allergeni.

Esistono diverse condizioni associate ad eosinofilia, come l'asma, malattie atopiche, infezioni da elminti, ipersensibilità al farmaco e tumori maligni; per questi motivi sono stati studiati diversi anticorpi monoclonali anti-IL5 come mepolizumab, reslizumab e benralizumab. Mepolizumab è un anticorpo umanizzato che si lega IL-5 IgG1 κ -type impedendone il legame al recettore specifico. Un primo studio è stato condotto sul trattamento della sindrome ipereosinofila idiopatica e la sindrome di Churg-Strauss, dove è stata dimostrata una riduzione significativa della somministrazione di corticosteroidi sistemici con un buon controllo della malattia. I dati disponibili mostrano un ridotto numero di esacerbazioni nei pazienti con asma steroidi-dipendenti con una concomitante riduzione di eosinofili nell'espettorato, mentre la funzione polmonare e l'iperreattività bronchiale non risultano migliorate. Un lavoro più recente ha suggerito che mepolizumab somministrato alla dose di 75, 250 e 750 mg riduce significativamente la necessità di steroidi sistemici ed il numero di esacerbazioni in pazienti asmatici eosinofili gravi. L'efficacia di questo farmaco in termini di miglioramento del controllo dell'asma e la sospensione degli steroidi sistemici era evidente solo in studi incentrati su pazienti con persistente ipereosinofilia, confermando la necessità di definire i fenotipi dell'asma. In uno studio randomizzato, in doppio cieco che ha coinvolto 135 pazienti con asma eosinofilo grave e necessitanti una terapia quotidiana con glucocorticoidi per via orale per mantenere il controllo, mepolizumab ha avuto un significativo effetto glucocorticoidi-sparing, riacutizzazioni ridotte, e un miglior controllo dei sintomi dell'asma. Un altro studio recente, randomizzato, in doppio cieco controllato da placebo, che ha coinvolto 576 pazienti assegnati a ricevere Mepolizumab somministrato sia come dose di 75 mg per via endovenosa o per via sottocutanea alla dose di 100 mg, o placebo ogni 4 settimane per 32 settimane ha mostrato che il tasso di esacerbazioni si è ridotto del 47% tra i pazienti trattati con mepolizumab per via endovenosa e il 53% tra coloro che ricevono mepolizumab per via sottocutanea, rispetto a quelli trattati con placebo.

Uno studio clinico su reslizumab nell'asma scarsamente controllato e eosinofilia nelle vie respiratorie ha riportato una riduzione significativa di eosinofili nell'espettorato, un significativo miglioramento della qualità della vita, del FEV₁, e il controllo della malattia, e una riduzione di esacerbazioni. Benralizumab è un altro farmaco testato in studi clinici; è un anticorpo monoclonale diretto contro la catena alfa del recettore IL-5, somministrato per via endovenosa. Benralizumab ha portato ad una riduzione degli eosinofili periferici nei pazienti con asma moderata e i suoi effetti risultano persistenti fino a 8 - 12 settimane. Altri autori hanno dimostrato che benralizumab induce citotossicità cellulo-mediata dipendente da anticorpi su eosinofili e basofili, causando una notevole riduzione di eosinofili nel sangue e dei loro precursori midollari.

Ci sono diversi altri studi su nuove molecole, come l'anticorpo umanizzato IgG1 anti-hIL-5 Ra (MEDI-563), oligonucleotidi antisense, anticorpi monoclonali contro il recettore per chemochine CCR3. Il recettore CCR4 è il target di mogamulizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato non-fucosilato. È stato approvato in Giappone nel marzo 2012 per il trattamento della leucemia refrattaria a cellule T, linfoma delle cellule T periferiche recidivante e per il linfoma cutaneo a cellule T. Mogalizumab è attualmente concesso in licenza ad Amgen per studi per indicazioni non oncologiche, e nel 2011 è stato avviato uno studio di fase 1 in pazienti asmatici adulti.

4. Farmaci anti-TNF α

Il TNF- α è una citochina dai molteplici effetti (stimolazione e l'inibizione della crescita cellulare, angiogenesi, citotossicità, infiammazione e immunomodulazione). È quindi coinvolta in

patologie infiammatorie e respiratorie differenti come l'asma e la BPCO. L'interesse sul TNF α si è sviluppato negli ultimi anni in quanto alcuni studi hanno mostrato un aumento di questa citochina nel fluido di lavaggio broncoalveolare di pazienti con asma grave. Gli anti-TNF α includono principalmente infliximab, etanercept, e golimumab; i primi due sono anticorpi monoclonali che si legano e inattivano TNF α , mentre il terzo è una proteina di fusione tra il recettore p75 TNF e il dominio Fc di IgG1 umana che può legarsi a TNF- α con un tempo di dimezzamento più lungo del recettore nativo.

Tra gli studi clinici su etanercept alcuni hanno mostrato buoni risultati nel ridurre l'iperreattività bronchiale, mentre altri scarsa efficacia clinica in termini di miglioramento della funzionalità polmonare e la qualità della vita. Altri hanno mostrato un piccolo ma significativo aumento della qualità della vita, senza differenze sulla funzionalità. Dati interessanti sono emersi Interesting da una piccola serie di 7 donne in sovrappeso (condizione caratterizzata da sovraespressione di TNF- α) in cui infliximab migliorava il controllo dell'asma in termini di riduzione di steroidi orali, riacutizzazioni e ospedalizzazioni. Un trial su infliximab somministrato a pazienti con asma lieve-moderato non ha mostrato significativi miglioramenti nel picco di flusso espiratorio mattutino, nello score dei sintomi e l'uso di farmaci di salvataggio. I risultati di un ampio studio multicentrico di pazienti con asma grave trattati per 12 mesi con golimumab contro placebo non si sono dimostrati promettenti, a causa della mancata riduzione degli attacchi e la mancanza di miglioramento del FEV1, con un profilo di rischio-beneficio sfavorevole.

Gli inibitori del TNF α sono stati studiati anche nella BPCO, anche se non ampiamente. Infliximab somministrato a pazienti con lieve o moderata BPCO non ha mostrato benefici sullo score dei sintomi, sulla funzione polmonare e le esacerbazioni; un miglioramento nel test del cammino di 6 minuti (6MWT) nel gruppo trattato con infliximab non è statisticamente significativa. Tuttavia, il trattamento attivo è stato interrotto per eventi avversi in un'alta percentuale di casi (20-27%) rispetto ai controlli (9%). Uno studio osservazionale condotto per valutare l'efficacia degli anti-TNF α nel prevenire ricoveri nei pazienti con artrite reumatoide e BPCO ha mostrato che il trattamento con etanercept era associato con una riduzione del 50% nel tasso di ospedalizzazione. Da ricordare che l'uso di inibitori del TNF α è potenzialmente gravato da rischi infettivi, come la riattivazione della tubercolosi latente e istoplasmosi, insufficienza cardiaca congestizia, patologie linfoproliferative e demielinizzanti, quindi la loro applicazione in malattie respiratorie è ulteriormente limitato. Tuttavia, gli studi sugli inibitori del TNF α non dovrebbero essere abbandonati, data l'eterogeneità della patologia che non consente, al momento, di identificare quali fenotipi potrebbero beneficiare di questi farmaci.

5. Il sistema del complemento

Il sistema del complemento è composto da diverse proteine plasmatiche che giocano un ruolo centrale nella risposta immunitaria, producendo sostanze che sono coinvolte nella cascata risposta infiammatoria, causando vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare (C3a, C5a). Recenti studi hanno dimostrato che nelle vie aeree degli asmatici vi è un aumento dei livelli di C5a, e l'espressione del recettore di C5a sulle cellule dell'epitelio bronchiale e nelle cellule muscolari lisce. Inoltre, in studi preclinici condotti su animali (topi) l'inibizione della scissione di C5a migliora la funzione polmonare. Eculizumab è un nuovo anticorpo monoclonale IgG2 4k umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante dalla linea cellulare NS0. Si lega al C5 impedendone la scissione da parte della convertasi C5 e la seguente formazione de complesso C5a e C5b-9. Eculizumab è stato approvato per il trattamento della emoglobinuria parossistica notturna. Uno studio controllato con placebo, con questo farmaco somministrato per inalazione per l'inibizione della C5 intrapolmonare ha mostrato una significativa risposta nei pazienti con asma allergico lieve, in termini di miglioramento della spirometria e la riduzione dell' eosinofilia indotta da allergeni nell'espettorato indotto.

6. Citochine proinfiammatorie

Interleuchina 1 (IL-1) è una citochina secreta dai macrofagi, monociti, fibroblasti e cellule dendritiche in risposta alle infezioni microbiche attraverso stimolazione con LPS (a endotossina prodotta da batteri gram negativi), TNF e dopo interazione con linfociti CD4. Ha effetti pro-infiammatori, come la febbre, la vasodilatazione e la stimolazione di altre citochine, ad esempio, IL-2 che attiva i linfociti Th2. Esistono due tipi di IL-1, alfa e beta, con struttura molecolare differente ma funzione simile che agiscono sullo stesso recettore. Nell' asma, la risposta contro gli allergeni si basa principalmente sulla risposta infiammatoria dei linfociti T,

con un importante coinvolgimento di IL-1 β nella trasduzione del segnale infiammatorio. Canakinumab è un anticorpo monoclonale umanizzato sviluppato per il trattamento di un gruppo di malattie auto-infiammatorie rare e potenzialmente letali, denominate sindromi periodiche associate a criopirina (sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo, caratterizzato da sovrapproduzione di IL-1 β). Canakinumab può indurre un blocco selettivo di IL-1 β di lunga durata e, della cascata dell'infiammazione in diverse patologie autoimmuni, ed è stato inserito nella lista dei "farmaci orfani", da parte di FDA e EMA. Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco ha valutato la sicurezza e la tollerabilità di canakinumab nei pazienti con asma allergico lieve e ha determinato i suoi effetti anti-infiammatori sulla risposta tardiva asmatica dopo l'inalazione di allergeni, con buoni risultati rispetto alla fase di pretrattamento. Nonostante questi dati incoraggianti, al momento non vi sono ulteriori studi in corso sul farmaco, almeno nell' asma.

7. INF- β e infezioni virali

Le riacutizzazioni di asma causate da virus respiratori sono un grande problema medico, specialmente nelle forme più gravi della malattia. I pazienti con asma hanno maggiore probabilità di sviluppare sintomi del tratto respiratorio inferiore in seguito ad infezione del tratto respiratorio superiore. Ex vivo, le cellule epiteliali bronchiali dalle vie aeree di un soggetto asmatico sono più suscettibili alle infezioni da rhinovirus a causa di una carente induzione della proteina antivirale IFN- β . Un totale di 147 persone con asma in corticosteroidi per via inalatoria con una storia di esacerbazioni virus associati, sono stati randomizzati al trattamento di 14 giorni con IFN- β 1a (SNG001) o placebo per via inalatoria entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi freddi. Il trattamento con IFN- β non ha avuto effetti significativi sui sintomi dell' asma come endpoint primario, anche se migliorava il recupero del picco di flusso espiratorio mattutino e riduceva la necessità di un trattamento aggiuntivo. Anche se l'endpoint primario non è stato raggiunto, lo studio suggerisce che IFN- β per via inalatoria è un potenziale trattamento per alterazioni indotte dai virus nei pazienti asmatici difficili da trattare.

L'asma è una sindrome complessa caratterizzata da diverse varianti fenotipiche con diversi meccanismi fisiopatologici e il coinvolgimento di varie citochine. Le nuove terapie biologiche presentano target e meccanismi di azione differenziati, quindi dovrebbe essere obbligatorio identificare i diversi fenotipi e endotipi di asma nei singoli pazienti, al fine di selezionare l'approccio farmacologico più adeguato in termini di efficacia e sicurezza a lungo termine. Per fare questo, è necessario identificare biomarker che possano guidare nella scelta del miglior trattamento, passando da un approccio generalista ad una terapia più "su misura", in particolare per l'asma grave e altri disturbi respiratori refrattari alla terapia tradizionale.

Parole chiave: asma, terapia su misura, review

Conflitto di interesse: uno degli autori ha svolto ricerche e trial clinici per Novartis.

Riferimento bibliografico

Menzalla, F et al. Tailored therapy for severe asthma. Multidisciplinary Respiratory Medicine 10:1,2015.

Terapia combinata di seconda linea di empagliflozin e linagliptin nel trattamento di pazienti con diabete di tipo II non controllati adeguatamente con metformina

A cura del Prof. Domenico Motola

La metformina rappresenta l'attuale terapia di prima linea nei soggetti con diabete di tipo II, tuttavia la maggior parte dei pazienti trattati potrebbe richiedere terapie aggiuntive per mantenere il controllo glicemico. L'inibizione del cotrasportatore sodio/glucosio di tipo 2 (SGLT2), collocato nel tubulo prossimale del nefrone, riduce il riassorbimento renale di glucosio aumentando l'escrezione renale di glucosio con riduzione dell'iperglicemia. Dato che questo meccanismo è indipendente dall'insulina, l'inibizione della SGLT2 è associata a un basso rischio di ipoglicemia. Benefici aggiuntivi sono la riduzione del peso e della pressione sanguigna. L'empagliflozin è un inibitore potente e selettivo della SGLT2 e in uno studio di 24 settimane a

dosaggi da 10 e 25 mg vs placebo in aggiunta a metformina è risultato ben tollerato e ha determinato una riduzione clinicamente rilevante di emoglobina glicata (HbA_{1C}), di glucosio plasmatico a digiuno, del peso e della pressione sanguigna. Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP4) riducono il glucosio ematico inibendo la degradazione dei peptidi incretinici come il GLP-1, con stimolazione del rilascio di insulina e inibizione della secrezione di glucagone e basso rischio di ipoglicemia. Il linagliptin è un inibitore potente e selettivo della DPP-4 e in uno studio clinico di fase III di 24 settimane alla dose di 5 mg al giorno vs placebo in aggiunta a metformina ha migliorato il controllo glicemico senza aumento di peso e con buon grado di tollerabilità. Data la complementarità del meccanismo d'azione di questi farmaci, la loro aggiunta alla metformina potrebbe offrire particolari benefici aggiuntivi rispetto all'utilizzo dei due farmaci singolarmente.

L'obiettivo dello studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione terapeutica di empagliflozin e linagliptin come seconda linea nel trattamento di pazienti con diabete di tipo II non controllati adeguatamente con la sola metformina.

Disegno dello studio

Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (197 centri in 22 Paesi) condotto dall'agosto 2011 al settembre 2013. Lo studio ha arruolato soggetti di età ≥ 18 anni con BMI ≤ 45 kg/m² con valori di HbA_{1C} > 7 e $\leq 10,5\%$ al basale, trattati con metformina a rilascio immediato a dosaggio ≥ 1500 mg al giorno e che assumessero una dose immutata da oltre 12 settimane prima della randomizzazione, oltre a dieta ed esercizio fisico. Tra i criteri di esclusione, iperglicemia non controllata, trattamento con altri farmaci eccetto la metformina entro 12 settimane dalla randomizzazione, sindrome coronarica acuta, ictus o attacco ischemico transitorio nei 3 mesi precedenti l'arruolamento, assunzione dei farmaci in studio nel mese precedente l'arruolamento e trattamento con farmaci antiobesità entro 3 mesi prima dell'arruolamento. Dopo una fase di 2 settimane di *run-in* con placebo, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1:1 nei seguenti bracci di trattamento a base di empagliflozin e/o linagliptin in compresse: 25 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 25 mg di empagliflozin, 10 mg di empagliflozin, 5 mg di linagliptin per 52 settimane in aggiunta a metformina a dose fissa. Il trattamento sperimentale è stato assunto una volta al giorno al mattino. La randomizzazione è stata eseguita stratificando il campione per valore di HbA_{1C} all'arruolamento, per filtrato glomerulare stimato (eGFR) e per provenienza geografica. Il programma di studio prevedeva visite allo screening iniziale, al *run-in*, al basale e alle settimane 6, 12, 18, 24, 33, 40 e 52. La visita di follow-up era prevista dopo 4 settimane dopo l'ultima dose di farmaco. Previste terapie di emergenza in caso di iperglicemia o ipoglicemia a discrezione dello sperimentatore.

End-point

L'end-point primario è stato la modifica dal basale dell'HbA_{1C} alla settimana 24. Altri end-point secondari sono stati la modifica della glicemia a digiuno, del peso corporeo entrambi dal basale alla settimana 24, il tasso di pazienti che aveva una HbA_{1C} $\geq 7\%$ al basale che è scesa sotto il 7% alla settimana 24 e 52, modifiche della pressione sistolica e diastolica alla settimana 52. Per quanto riguardava gli end-point di sicurezza, sono stati valutati i segni vitali, parametri di laboratorio ed eventi avversi (AE). Questi ultimi includevano tutti gli eventi manifestatisi dopo la prima dose ed entro 7 giorni dall'ultima dose dei farmaci in studio. Eventi avversi particolarmente monitorati sono stati la glicemia (per valori di glicemia inferiore a 70 mg/dL e/o che richiedevano intervento specifico), infezioni del tratto urinario superiore, infezioni genitali, ipersensibilità e pancreatiti.

Risultati

Sono stati randomizzati e trattati 686 soggetti. Alla settimana 24 la riduzione dal livello basale della HbA_{1C} è stata significativamente maggiore per l'associazione empagliflozin/linagliptin rispetto ai monocomponenti. Nei pazienti con HbA_{1C} basale $\geq 8,5\%$, la riduzione si è verificata in maniera significativamente superiore con l'associazione rispetto a empagliflozin 25 mg e linagliptin 5 mg ma non verso empagliflozin 10 mg. Nei soggetti con HbA_{1C} basale $\geq 7\%$, un numero significativamente superiore di soggetti alla settimana 24 ha raggiunto un valore di HbA_{1C} $< \pm 7\%$. L'associazione è stata superiore ai monocomponenti anche per la riduzione dal basale alla settimana 24 della glicemia a digiuno, mentre nel caso del peso l'effetto è stato

significativamente superiore rispetto a linagliptin ma non rispetto ai due dosaggi dell'empagliflozin. Stessa tendenza dei risultati è stata osservata alla settimana 52. La riduzione della pressione sistolica alla settimana 52 è stata significativamente superiore con l'associazione rispetto al linagliptin ma non rispetto a empagliflozin. Nel caso della pressione diastolica, il risultato è stato di dubbio significato clinico. In termini di sicurezza, è stato registrato un decesso nel braccio empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg (cardiopatía ipertensiva) e uno nel gruppo empagliflozin 10 mg (carcinoma polmonare). Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi ipoglicemici. Un paziente nel gruppo empagliflozin 25 mg ha sospeso per iperglicemia e uno nel gruppo empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg per mancata efficacia. L'ipoglicemia confermata è stata segnalata nel 3,6% dei soggetti nel braccio 25mg/5mg, 2,2% nel gruppo 10mg/5mg, 3,5% per empagliflozin 25 mg, 1,4% per empagliflozin 10 mg e 2,3% per linagliptin 5 mg. Le infezioni del tratto urinario superiore sono state segnalate più frequentemente nel braccio linagliptin 5 mg (15,2%), e in tutti i gruppi più nelle femmine che nei maschi. Le infezioni genitali sono state più frequenti nel gruppo empagliflozin 25 mg (8,5%). Un caso di pancreatite cronica è stato segnalato in un soggetto trattato con linagliptin 5 mg dopo 11 mesi di trattamento; gli sperimentatori non hanno imputato la pancreatite al farmaco e non hanno sospeso il trattamento.

Discussione

L'associazione tra empagliflozin (10 e 25 mg) e linagliptin (5 mg) ha comportato una significativa riduzione dell'HbA_{1c} e della glicemia a digiuno rispetto ai monocomponenti a 24 settimane. La maggiore riduzione dai livelli basali di HbA_{1c} (fino all'1,84%) si è manifestata con l'associazione nei soggetti con un valore di partenza $\geq 8,5\%$ rispetto ai pazienti con valore basale inferiore a tale soglia. La riduzione dell' HbA_{1c} a valori $< 7\%$ si è osservata nel 61,8 e nel 57,8% dei soggetti esposti rispettivamente a 25mg/5mg e 10/5mg dell'associazione empagliflozin/linagliptin. Tale combinazione, aggiunta alla metformina, ha dimostrato di ridurre in maniera duratura anche a 52 settimane la HbA_{1c}, la glicemia, il peso corporeo e la pressione sanguigna. I pazienti assegnati ai bracci con singoli farmaci hanno raggiunto gli obiettivi glicemici inizialmente, ma molto spesso hanno dovuto far ricorso a farmaci aggiuntivi, data anche la natura progressiva del diabete. La riduzione di peso e pressione sanguigna con empagliflozin è stata mantenuta con l'aggiunta del linagliptin. La riduzione di peso con empagliflozin è dovuta principalmente alla riduzione di calorie da aumentata escrezione renale di glucosio, mentre la riduzione della pressione potrebbe essere dovuta ad un effetto diuretico osmotico, perdita di peso, a una ridotta rigidità delle arterie e a un effetto vascolare diretto. Il linagliptin non ha dato effetti sul peso e sulla pressione arteriosa. L'ipoglicemia è associata ad incremento della morbilità e della mortalità, a peggioramento della qualità di vita e a scarso controllo glicemico. Pertanto il rischio di ipoglicemia è un aspetto molto importante nella scelta della terapia aggiuntiva per i pazienti con diabete di tipo II non adeguatamente compensati. Entrambi i farmaci in studio hanno dimostrato di causare un rischio basso di ipoglicemia quando aggiunti alla metformina e in nessun caso è stata necessaria assistenza. Il limite principale di questo studio è l'assenza di un braccio con placebo per cui l'efficacia aggiuntiva dell'associazione rispetto ai singoli componenti non può essere stabilita in maniera conclusiva, anche se con placebo si attendono solo piccole modifiche dell' HbA_{1c} rispetto al basale.

L'associazione empagliflozin/linagliptin in aggiunta alla terapia con metformina assicura una maggiore efficacia ipoglicemizzante rispetto ai singoli farmaci con un basso rischio di ipoglicemia. L'associazione è risultata ben tollerata con un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello già noto per i singoli farmaci. I risultati di questo studio suggeriscono che l'adozione precoce della triplice terapia in pazienti non adeguatamente trattati con la sola metformina può dare vantaggi rispetto all'approccio terapeutico con aggiunta progressiva di altri farmaci.

Parole chiave

Diabete tipo II, metformina, empagliflozin, linagliptin.

Conflitti d'interesse

Nella stesura del manoscritto è stata garantito supporto editoriale da parte di personale retribuito dalla Boehringer Ingelheim.

Studio sponsorizzato da Boehringer Ingelheim e da Eli Lilly and Company. R.A.D. dichiara numerosi conflitti di interessi. S.P., D.L., R.K., H.J.W. e U.C.B. sono dipendenti della Boehringer Ingelheim. A.L. non dichiara conflitti di interessi.

Note

Il farmaco linagliptin, con il nome commerciale di Trajenta® e anche in associazione a metformina con il nome di Jentaduedo®, è autorizzato al commercio in Europa dal 2011 per il trattamento del diabete di tipo II. Anche l'empagliflozin è già autorizzato al commercio in Europa con il nome commerciale Jardiance® dal 2014 per il trattamento del diabete di tipo II in monoterapia o in associazione ad altri antidiabetici.

DeFronzo RA et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. Diabetes care 2015 doi 10.2337/dc14-2364.

Valutazione del profilo di efficacia e sicurezza dell'associazione insulina degludec e liraglutide rispetto alle singole monoterapie in pazienti con diabete di tipo 2 non in trattamento insulinico: risultati di uno studio clinico di fase III

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il diabete di tipo 2 è una patologia cronica caratterizzata da ridotta secrezione di insulina, insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici e riduzione del rilascio e dell'azione degli ormoni incretinici (incluso il *glucagon-like peptide-1*, GLP-1). A livello pancreatico circa il 50% delle β -cellule va incontro a distruzione e il progredire della patologia richiede nel paziente la somministrazione di insulina, solitamente, in combinazione con altri farmaci antidiabetici. La maggior parte dei pazienti che necessita del trattamento insulinico inizia con l'insulina basale ed il dosaggio di quest'ultima si definisce in base alle necessità individuali del paziente. Gli analoghi del GLP-1 inducono la secrezione di insulina e inibiscono il rilascio di glucagone. Sono, inoltre, in grado di controllare i livelli di glucosio sia a digiuno che post-prandiale, riducono l'apporto di cibo ed il peso corporeo. Nelle fasi iniziali del trattamento, questi farmaci inducono disturbi gastrointestinali. Diversi studi hanno mostrato che il trattamento combinato con analoghi del GLP-1 e insulina comporta un maggiore controllo glicemico associato ad un minor rischio di ipoglicemia.

Al fine di valutare, in pazienti con diabete mellito di tipo 2, l'efficacia e la sicurezza dell'associazione insulina degludec (analogo dell'insulina a lunga durata d'azione) e liraglutide (analogo del GLP-1) rispetto a ciascuna molecola somministrata in monoterapia, è stato condotto uno studio clinico di fase III.

Lo studio randomizzato in aperto a tre bracci di fase III è durato 26 settimane ed è stato condotto in 271 sedi distribuite in 19 Paesi. Ha previsto l'arruolamento di pazienti adulti (età ≥ 18 anni), con diagnosi di diabete di tipo 2, emoglobina glicata (HbA_{1c}) del 7-10%, un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) di 40 Kg/m² o inferiore e trattati fino a 90 giorni prima dell'arruolamento con metformina e/o pioglitazone. Sono stati esclusi i pazienti trattati con agonisti del recettore del GLP-1, inibitori della DPP-4 e sulfaniluree entro 90 giorni dallo *screening*.

I pazienti sono stati randomizzati (2:1:1) a ricevere in una singola somministrazione quotidiana l'associazione insulina degludec+liraglutide, insulina degludec o liraglutide. In particolare, i pazienti hanno ricevuto per via sottocutanea l'associazione insulina delude+liraglutide (100U/ml + 3,6 mg/ml), insulina degludec (100 U/ml) e liraglutide (6 mg/ml). L'*endpoint* primario ha riguardato la valutazione delle variazioni di HbA_{1c} al basale dopo 26 settimane di trattamento. L'*endpoint* secondario è stato il controllo glicemico con il raggiungimento di valori di HbA_{1c} < 7.0% o meno o 6.5% o meno. Le variabili di sicurezza hanno incluso eventi avversi, episodi di ipoglicemia, analisi standard di laboratorio, segni vitali e elettrocardiogramma (ECG). Eventi avversi di speciale interesse sono stati: eventi gastrointestinali, pancreatiti, aumento della concentrazione di lipasi, amilasi e calcitonina, morte, neoplasie, patologie a carico della tiroide, alterazione della funzione renale, ipoglicemia

severa, reazioni allergiche ed eventi cardiovascolari. In particolare, i valori di calcitonina sono stati valutati al basale e durante tutto il *trial* clinico.

E' stata calcolata la non inferiorità dell'associazione rispetto alla sola insulina degludec con un intervallo di confidenza >95% e con un margine d'errore dello 0,3% e la superiorità dell'associazione rispetto a liraglutide da sola con un intervallo di confidenza <95% con un margine d'errore dello 0%. L'obiettivo secondario è stato quello di confermare la superiorità dell'associazione vs l'insulina degludec da sola rispetto ad uno dei quattro *endpoint* secondari: controllo della glicemia post-prandiale, variazione del peso corporeo rispetto al basale, dosaggio dell'insulina al termine dello studio clinico e numero di episodi di ipoglicemia.

Dei 3004 pazienti arruolati, 1663 sono stati randomizzati e assegnati al gruppo di trattamento e di questi solo 1444 hanno completato lo studio. I dosaggi di metformina (2000 mg/die) e pioglitazone (30 mg/die) al basale erano simili in tutti e tre i gruppi di trattamento e tali dosaggi non hanno subito variazioni durante il corso dello studio. Un numero maggiore di pazienti del gruppo liraglutide, rispetto agli altri due gruppi, ha abbandonato lo studio in seguito ad eventi avversi gastrointestinali gravi. Dopo 26 settimane nel gruppo trattato con l'associazione, il valore medio di HbA_{1c} si è ridotto da 1,9% (DS 1,1) a 6,4%, nel gruppo insulina degludec da 1,4% a 6,9% (DS 1,1) e nel gruppo liraglutide da 1,3% a 7,0% (DS 1,2). Al termine dello studio, un maggiore numero di pazienti trattati con l'associazione ha raggiunto livelli di HbA_{1c} <7,0% rispetto al gruppo insulina degludec (81% [671/833] vs 65% [269/413], odds ratio [OR] 2,38, 95% IC 1,78-3,18, p<0,0001) e rispetto al gruppo liraglutide (60% [250/414], OR 3,26, 2,45-4,33, p<0,0001). Allo stesso modo, la percentuale di pazienti che ha raggiunto livelli di HbA_{1c} ≤6,5% è stata maggiore nel gruppo insulina+liraglutide rispetto al gruppo insulina degludec (70% [581/833] vs 47% [196/413], OR 2,82, 2,17-3,67, p<0,0001). La percentuale di pazienti, che ha raggiunto livelli di HbA_{1c} <7,0%, <6,5% o più bassi, senza incremento del peso corporeo e con o senza ipoglicemia severa, è stata inferiore nel gruppo insulina+liraglutide rispetto al gruppo insulina degludec. Un maggior numero di pazienti del gruppo liraglutide vs insulina+liraglutide ha raggiunto livelli di HbA_{1c} <7,0%, senza aumento del peso corporeo e con o senza comparsa di ipoglicemia severa. Si è osservato che al basale, le concentrazioni di glucosio plasmatico a digiuno si sono ridotte di 3,6 mmol/L nel gruppo insulina+liraglutide e in quello insulina degludec e di 1,8 mmol/L in liraglutide; al termine dello studio, i valori sono stati rispettivamente di 5,6 mmol/L (DS 1,8), 5,8 mmol/L (DS 2,3) e 7,3 mmol/L (DS 2,5). Non si è avuta una differenza significativa rispetto al basale nella concentrazione di glucosio plasmatico a digiuno tra insulina+liraglutide e insulina degludec (differenza di trattamento stimata pari a -0,17 mmol/L, 95% CI -0,41 a 0,07, p=0,16); mentre la riduzione è risultata maggiore per insulina+liraglutide rispetto a liraglutide (-1,76, -2,00 a -1,53, p<0,0001). Dopo 26 settimane, la concentrazione media generale della glicemia si è ridotta a 7,1 mmol/L (DS 1,8) con insulina+liraglutide, a 7,4 mmol/L (2,0) con insulina degludec e a 8 mmol/L con liraglutide. La riduzione della glicemia è stata maggiore per l'associazione rispetto all'insulina degludec (3,2 vs 3,0 mmol/L; differenza di trattamento stimata pari a -30 mmol/L, 95% IC -0,50 a -0,09 p=0,0040) e rispetto a liraglutide (2,1 mmol/L; -0,93 mmol/L, -1,13 a -0,73, p<0,0001). L'associazione ha determinato una riduzione dell'aumento della glicemia post-prandiale maggiore rispetto all'insulina degludec (differenza di trattamento stimata -0,45 mmol/L, -0,63 a -0,28, p<0,0001), mentre insulina+liraglutide e liraglutide hanno mostrato una riduzione simile (0,06 mmol/L, -0,11 a 0,23, p=0,48). Allo stesso modo, per ciascun pasto individuale, è stata notata una riduzione significativa della glicemia in seguito a trattamento con insulina+liraglutide piuttosto che con insulina degludec, mentre non vi è stata una differenza significativa tra insulina+liraglutide e liraglutide. Alla 26esima settimana, la dose media di insulina è stata più bassa del 28% nel gruppo insulina+liraglutide rispetto alla dose somministrata nel gruppo insulina degludec. Il 39% (324/833) dei pazienti ha ricevuto la dose massima di insulina+liraglutide e di questi il 74% (239) ha raggiunto livelli di HbA_{1c} <7,0%. Dall'inizio dello studio fino alla fine si è avuta una riduzione del peso corporeo di 0,5 kg nel gruppo insulina+liraglutide e di 3 kg nei pazienti trattati con liraglutide, mentre si è avuto un incremento del peso di 1,6 kg nel gruppo di pazienti trattati con insulina degludec.

Rispettivamente il 32% (263/825) dei pazienti del gruppo trattato con l'associazione, il 39% (159/412) dei pazienti del gruppo insulina degludec e il 7% (28/412) dei pazienti del gruppo liraglutide ha manifestato ipoglicemia severa. In particolare, insulina+liraglutide è stata associata ad un minore rischio di ipoglicemia severa. Nel dettaglio, sono stati riportati 5 episodi

di ipoglicemia severa (3 episodi tra gli 825 pazienti del gruppo insulina+liraglutide e 2 episodi tra i 412 pazienti arruolati nel gruppo insulina deglutec). Il 62% dei pazienti del gruppo insulina+liraglutide, il 60% dei pazienti del gruppo insulina degludec e il 73% dei pazienti del gruppo liraglutide ha riportato eventi avversi, anche gravi, quali: mal di testa, nasofaringite e disordini gastrointestinali. Questi ultimi sono comparsi maggiormente in seguito a trattamento con liraglutide e insulina degludec non in associazione. In particolare, la nausea è stata avvertita nelle prime 10 settimane dall'inizio dello studio (81 casi su 412 nel gruppo liraglutide e 15 casi su 412 nel gruppo insulina degludec). In tutti e tre i gruppi si sono avuti 18 casi di pancreatite o sospetta pancreatite. Non sono stati riportati carcinoma midollare della tiroide né neoplasie tiroidee. In 14 pazienti sono comparsi 18 eventi avversi di natura cardiovascolare e 3 di questi sono risultati di rilevanza maggiore: una morte per cause cardiocircolatorie nel gruppo insulina+liraglutide, un primo caso di infarto del miocardio nel gruppo insulina degludec e un secondo caso nel gruppo liraglutide. Al termine dello studio sono stati stimati circa 178 casi di lieve incremento delle concentrazioni delle lipasi e delle amilasi in seguito al trattamento con insulina+liraglutide e liraglutide. Di questi casi, 17 sono stati sintomatici e associati a sospetta pancreatite; uno in particolare è stato associato a pancreatite acuta.

In conclusione, nello studio di fase III della durata di 26 settimane l'associazione tra l'analogo del GLP-1 (liraglutide) e l'insulina degludec ha mostrato un miglioramento del controllo glicemico (variazione di HbA1c) maggiormente significativo rispetto alla monoterapia con sola insulina degludec o liraglutide, con una più alta percentuale di pazienti che ha raggiunto i livelli target di HbA1c fissati a 7.0% e 6.5% o meno.

L'associazione è stata, inoltre, ben tollerata, senza alcuna differenza significativa in termini di tollerabilità con i singoli trattamenti, quali insulina degludec o liraglutide. In particolare, l'associazione ha combinato i vantaggi clinici e attenuato i principali eventi avversi dell'insulina basale (aumento di peso e ipoglicemia) e dei analoghi del GLP-1 (sintomi gastrointestinali). Nell'editoriale di accompagnamento, Del Prato ha evidenziato alcune aspetti importanti dello studio. Innanzitutto, i risultati di tale studio suggeriscono la possibilità di usare la terapia di associazione con insulina+analogo del GLP-1 immediatamente dopo un eventuale fallimento terapeutico con farmaci antidiabetici orali al fine di aumentare l'aderenza e garantire un migliore controllo glicemico, ma anche di attenuare alcuni problemi correlati al trattamento insulinico aggressivo. Tuttavia, alcune problematiche persistono. Infatti, l'uso dell'associazione fissa può portare all'assunzione di una dose subottimale dell'agonista del recettore del GLP-1, che potrebbe limitare alcuni effetti vantaggiosi, quali ad esempio il ridotto rischio di ipoglicemia e la riduzione del peso corporeo. Inoltre, resta il quesito relativo ad un controllo glicemico più sostenuto con l'introduzione precoce dell'associazione insulina+analogo del GLP-1 rispetto alle singole molecole. Oggi si è più propensi ad una duplice terapia piuttosto che singola, pertanto, tale associazione, migliorando l'efficacia da un lato e riducendo gli eventi avversi dall'altro, potrebbe rappresentare una nuova strategia per il trattamento del diabete di tipo 2.

Parole chiave: insulina deglutec, liraglutide, controllo glicemico, HbA_{1c}, studio clinico randomizzato.

Riferimento bibliografico: Gough SCL et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):885-93.

Conflitto d'interesse: Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche.

Effetto analgesico, ansiolitico ed anestetico della melatonina: nuova possibilità di utilizzo in pediatria

A cura del Dott. Pierantonio Menna (Unicampus Roma)

La melatonina, una indolamina endogena prodotta e secreta dalla ghiandola pineale, è coinvolta in numerose funzioni fisiologiche, come la regolazione del ritmo circadiano, oltre a

possedere attività antiossidante, oncostatica, anti-infiammatoria ed anticonvulsivante. Da un punto di vista clinico, la melatonina esogena viene principalmente utilizzata per il trattamento dei disturbi del sonno, ma date le acclamate proprietà ipnotiche è stato suggerito un possibile impiego nei differenti stadi delle procedure di anestesia. Numerosi studi sperimentali promuovono ulteriori possibilità terapeutiche: è stato, infatti, dimostrato che la melatonina esercita un'azione sedativa ed anticonvulsivante sostenendo la trasmissione GABAergica a livello centrale. Inoltre, è stata caratterizzata un'attività analgesica della melatonina, oggi sfruttata in pazienti adulti nel trattamento di patologie associate al dolore cronico. Da un punto di vista strettamente farmacocinetico, la melatonina esogena può essere somministrata per via orale o sublinguale, sia negli adulti che nei bambini, senza evidenze di sostanziali effetti collaterali. Dopo somministrazione orale, la melatonina subisce effetto di primo passaggio epatico, raggiunge il picco plasmatico dopo circa 60 minuti, e le concentrazioni ematiche diminuiscono in circa 4 ore.

Scopo della revisione di seguito presentata è quello di valutare le evidenze disponibili sul profilo di efficacia e sicurezza della melatonina come analgesico e sedativo in età pediatrica.

Melatonina: analgesia e dolore. La melatonina trova una sua importante applicazione clinica in analgesia nonostante i meccanismi biochimici non siano stati del tutto chiariti; tuttavia, numerosi dati sperimentali hanno dimostrato il coinvolgimento di una serie di sostanze endogene e bersagli molecolari. Per esempio, la melatonina promuove il rilascio di β -endorfine dalla ghiandola pituitaria favorendo di fatto l'analgesia; il naloxone è in grado di antagonizzarne tale effetto perché impedisce il legame delle β -endorfine rilasciate con i recettori degli oppioidi, sottolineandone una diretta implicazione. L'interazione della melatonina con recettori di membrana, i recettori R1 degli oppioidi, o con i recettori GABA-B, tutti peraltro accoppiati a proteine G, oltre ad avere effetti benefici sulla percezione del dolore, determinano anche un effetto ansiolitico. Inoltre, alla luce dell'abilità della melatonina di inibire la produzione di ossido nitrico, ridurre l'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B, l'espressione di ciclo-ossigenasi e prostaglandine, e di reclutare cellule polimorfonucleate al sito di infiammazione è stato suggerito un possibile impiego della melatonina nel trattamento del dolore associato a processi infiammatori. Modelli animali hanno anche permesso di dimostrare l'esistenza di un ritmo circadiano nella percezione del dolore finemente regolato dalla melatonina; in uno studio sperimentale, durante la notte i ratti rilasciavano più melatonina rispetto a quanto facessero durante le ore di veglia; i maggiori livelli plasmatici di melatonina raggiunti nelle ore notturne si associavano ad una più bassa sensibilità al dolore, ma anche ad una più alta sensibilità alla morfina rispetto a quanto si osservava durante le ore di veglia. A seguito di procedure di pinealectomia questa differenza "giorno/notte" si riduceva significativamente. Numerose evidenze cliniche supportano questi dati e confermano che disturbi della secrezione di melatonina potrebbero essere responsabili del dolore in alcune patologie croniche come la fibromialgia. Ad esempio, si è osservato che la somministrazione di melatonina prima di addormentarsi migliorava significativamente la qualità del sonno e comportava una riduzione della percezione dolore. Inoltre, in pazienti adulti con sindrome infiammatoria intestinale la somministrazione di melatonina attenuava significativamente il dolore addominale, il gonfiore, e riduceva la sensibilità del dolore rettale. Una conferma indiretta dell'attività analgesica della melatonina deriva dall'osservazione di pazienti affetti da emicrania le cui concentrazioni urinarie di melatonina erano più basse rispetto a quelle di pazienti controllo.

A fronte di una corposa ed affidabile letteratura sull'utilizzo della melatonina negli adulti, esistono ancora importanti carenze e contraddizioni riguardo il possibile impiego in bambini e neonati. Alcuni studi clinici condotti su neonati prematuri si sono avvalsi della *Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)* e del *Premature Infant Pain Profile (PIPP) score* ed hanno valutato gli effetti della melatonina somministrata ad alte dosi per via endovenosa insieme alla terapia standard (fentanil) vs solo terapia standard. In entrambi i gruppi di pazienti sono stati valutati i livelli di citochine pro- ed anti-infiammatorie (IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12) implicate nella risposta al dolore. Lo score del dolore era simile per i due gruppi a una fase iniziale (*NIPS*), mentre era più basso nei bambini trattati con melatonina in una fase tardiva (*PIPP score*). Le citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie erano più elevate nel gruppo che aveva ricevuto esclusivamente la terapia standard rispetto al gruppo trattato con melatonina. Pertanto, questi

risultati suggeriscono che aggiungere la melatonina alla terapia standard potrebbe rivelarsi un'utile strategia per il controllo del dolore anche nei bambini, soprattutto quando è presente una componente infiammatoria.

Melatonina e ansia. L'attività ansiolitica della melatonina dimostrata dai modelli animali è confermata da studi clinici condotti su pazienti adulti sottoposti a condizioni di stress, come interventi chirurgici e la successiva degenza ospedaliera. Esattamente come osservato negli animali, in queste condizioni i livelli plasmatici di melatonina risultavano molto bassi e la somministrazione per via orale in questi pazienti si è dimostrata utile per più di un aspetto: alleviava lo stato di ansia pre-operatoria, facilitava l'induzione del sonno, e migliorava il controllo del dolore post-operatorio. Anche in questo caso, i dati a disposizione per una valutazione dell'uso in pazienti pediatriche sono piuttosto contraddittori ed incompleti. Alcuni studi hanno dimostrato un'azione ansiolitica egualmente efficace della melatonina vs midazolam nella fase pre-operatoria; al contrario, in altri la melatonina dimostrava una minore attività rispetto alla benzodiazepina in bambini sottoposti a cure dentali.

Melatonina e procedure di anestesia: premedicazione e sedazione. Studi disegnati per indagare l'attività anestetica della melatonina in pazienti adulti hanno dimostrato la stessa efficacia ansiolitica pre-operatoria rispetto al midazolam (gold standard); inoltre, in questi pazienti si è osservata una minore incidenza di eccitazione post-operatoria, disturbi del sonno e di manifestazioni di delirio. Tuttavia, altri studi hanno dimostrato una minore efficacia della melatonina rispetto al midazolam. In studi diversi è stata esplorata la possibilità di utilizzo di alte dosi di melatonina per via endovenosa; i dati ottenuti, se da un lato hanno confermato un'azione ipnotica profonda e dose-dipendente della melatonina, dall'altro hanno evidenziato una significativa minore attività antinocicettiva rispetto a quella che esercitavano il propofol o il tiopentale. Da questi risultati la melatonina sembrerebbe non garantire un'efficacia sufficiente a giustificarne l'utilizzo come anestetico generale. Ancora una volta, studi condotti su bambini hanno fornito risultati contrastanti. Diversi trials hanno valutato l'uso della melatonina ad alte dosi come ipno-inducente in bambini che dovevano sottoporsi a procedure diagnostiche dove è richiesta l'immobilità del paziente (risonanza magnetica, MRI) o lo stato di sonno (elettroencefalografia, EEG). Dati confortanti sono stati prodotti da uno studio che ha dimostrato l'efficacia della melatonina in circa il 60% dei bambini trattati ai quali è stato possibile completare la scansione MRI; tuttavia, uno studio stratificato e randomizzato in doppio cieco condotto su pazienti bambini trattati con melatonina vs placebo, 10 minuti prima della sedazione con cloralio idrato o temazepam più droperidolo ha dimostrato che la melatonina non contribuiva alla sedazione. Altri studi ancora, hanno dimostrato che rispetto alla privazione del sonno (procedura standard) e/o alla somministrazione di cloralio idrato, la melatonina promuoveva ipnosi durante l'EEG, peraltro senza determinare alcuna differenza significativa nella macrostruttura del sonno, suggerendone l'impiego in clinica pediatrica.

In conclusione, le accertate proprietà analgesiche ed ipnotiche della melatonina offrono nuove possibilità terapeutiche per tutte le condizioni cliniche in cui è richiesta la sedazione, anche in campo pediatrico.

Nelle procedure di anestesia, la melatonina somministrata per via endovenosa ad alte dosi, pur confermando attività ipnotica, non sembra possedere sufficiente efficacia per giustificarne l'uso come anestetico generale. Tuttavia, l'utilizzo della melatonina per via orale nella fase di premedicazione aiuta a ridurre in maniera significativa le dosi di propofol e tiopentale richieste per la sedazione, risultando pertanto utile come anestetico adiuvante. Ad oggi, i dati disponibili non sono sempre concordi ed evidenziano la necessità di ulteriori studi per colmare importanti lacune farmacocinetiche e campi di applicazione clinica.

Parole chiave: melatonina, effetto ansiolitico, analgesico e anestetico, revisione.

Riferimento bibliografico: Marseglia L, et al. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *Int J Mol Sci.* 2015;16(1):1209-20.

Conflitto d'interesse: Gli autori dichiarano di non aver ricevuto alcun finanziamento e di non avere alcun conflitto d'interesse.

Terapia con statine in pazienti con sindrome coronarica acuta: livelli ottimali di colesterolo LDL ed effetto della potenza della statina*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

La sindrome coronarica acuta è una delle cardiopatie più frequenti e si associa principalmente a tre differenti manifestazioni cliniche: l'angina instabile, l'infarto miocardico dal tratto ST slivellato e l'infarto miocardico non-ST slivellato diagnosticati tramite l'elettrocardiogramma (ECG). Considerando il rischio aumentato di altri eventi cardiovascolari, le linee guida correnti consigliano un trattamento aggressivo per ridurre i livelli di colesterolo. Sia il National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) che la European Society of Cardiology e la European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) raccomandano di raggiungere come obiettivo cardine della terapia ipolipemizzante livelli di colesterolo LDL inferiori a 70 mg/dL.

Per raggiungere questi livelli di LDL vengono spesso utilizzate come farmaci di prima linea le statine, inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, fondamentale per la sintesi endogena del colesterolo.

Tutte le statine hanno un simile effetto terapeutico, pure mostrando differenze di potenza farmacologica. Le combinazioni terapeutiche con ezetimibe, resine di sali biliari e niacina sono in alcuni casi necessarie per potenziarne gli effetti ipolipemizzanti senza dover ricorrere all'utilizzo di statine ad alte dosi o più potenti, associate ad effetti collaterali.

Nonostante numerosi studi clinici abbiano dimostrato l'efficacia della terapia ipolipemizzante con statine nel trattamento di pazienti con elevato rischio cardiovascolare, solamente la metà dei pazienti trattati con statine per sindrome coronarica acuta raggiunge il target consigliato di LDL.

Inoltre si sa poco sull'efficacia terapeutica effettiva delle statine di diversa potenza al di fuori di studi clinici, specie nella popolazione asiatica.

Il seguente studio ha valutato l'efficacia della terapia con statine di diversa potenza farmacologica nel raggiungere e mantenere i livelli target di colesterolo LDL in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta.

Questo studio retrospettivo è stato condotto al Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital nel nord della Thailandia, dopo essere stato approvato dal comitato etico della Faculty of Medicine della Chiang Mai University ed ha incluso pazienti con sindrome coronarica acuta diagnosticata tra il Gennaio 2009 e il Dicembre 2011.

Sono stati inclusi nello studio tutti pazienti di età superiore a 18 anni con diagnosi di angina pectoris (I20) o infarto miocardico acuto (I21) secondo la classificazione ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision) e trattati con statine durante il ricovero ed alla dimissione. Sono stati esclusi tutti i pazienti con livelli basali di LDL inferiori a 70 mg/dL (1.8 mmol/L) o che non hanno avuto almeno due misurazioni dei valori di LDL delle quali una alla baseline (index date) e l'altra nel periodo compreso tra 2 settimane ed 1 anno dopo la index date.

I pazienti sono poi stati divisi per le analisi statistiche in due gruppi in base alla potenza delle statine utilizzate.

Il gruppo delle statine ad alta potenza comprendeva i pazienti trattati giornalmente con 40 mg di simvastatina, 10-20 mg di rosuvastatina, 20-40 mg di atorvastatina, o 2 mg di pitavastatina. Il gruppo a bassa potenza comprendeva pazienti trattati con 10-20 mg di simvastatina o 40 mg di pravastatina.

L'obiettivo primario è stato di valutare il numero di pazienti con livelli ottimali di colesterolo LDL mantenuti nel corso della terapia.

Per valutare l'effetto della potenza delle statine nell'ottenere i livelli ottimali di LDL è stato utilizzato il modello dei rischi proporzionali di Cox, aggiustato per le covariabili e stratificato in base allo spettro delle sindromi coronariche acute, per evitare fattori di confondimento associati alla natura osservazionale dello studio. Le covariabili incluse nella valutazione del grado di propensione sono state l'età, il sesso, il diabete mellito, l'ipertensione, la creatinina sierica, l'alanina transaminasi, i livelli basali di LDL e lo stato assicurativo del paziente.

valutando inoltre la percentuale relativa di fumatori. Le differenze tra gruppi sono state comparate tramite il software Stata versione 12 (StataCorp LP, USA) utilizzando il test esatto di Fisher per le variabili categoriche e il t-test indipendente per le variabili continue, considerando come significativi valori di $p < 0.05$.

Sono stati inclusi nello studio 396 pazienti sui 1089 diagnosticati con sindrome coronarica acuta (627 pazienti esclusi per mancanza di valori LDL in entrambi i tempi previsti e 66 per valori di LDL inferiori a 70 mg/dl già alla baseline).

Il 60% dei pazienti era uomo, un quinto era fumatore ed i maggiori fattori di rischio aterosclerotico riportati sono stati l'ipertensione (60%), la dislipidemia (38%) e il diabete mellito (28%).

Il profilo lipidico alla baseline era caratterizzato da valori di LDL pari a 122.8 ± 37.8 mg/dL, HDL di 40.3 ± 11.1 mg/dL, colesterolo totale di 191.5 ± 46.3 mg/dL e trigliceridi di 143.4 ± 79.1 mg/dL. La terapia ipolipemizzante più comune è stata la monoterapia con statine ed il farmaco più usato la simvastatina.

Dei 396 pazienti considerati, 229 (57.8%) sono stati trattati con statine ad alta potenza e 167 (42.2%) con statine a bassa potenza.

I due gruppi sono risultati simili per caratteristiche demografiche e per fattori di rischio cardiovascolare, anche se i pazienti in terapia con statine ad alta potenza erano più frequentemente ipertesi o dislipidemici, con livelli medi di colesterolo totale e LDL più alti alla baseline. I livelli ottimali di LDL sono stati raggiunti ugualmente in entrambi i gruppi (nel 24.9% dei trattati con statine ad alte dosi rispetto al 23.4% nel gruppo a basse dosi, HR 1.15, 95% CI 0.76-1.73, $p=0.516$) anche dopo aggiustamento per le covariabili (HR aggiustato 1.22, 95% CI 0.79-1.88, $p=0.363$).

Solo un quarto dei pazienti trattati per sindrome coronarica acuta con farmaci ipolipemizzanti ha raggiunto i livelli di LDL raccomandati dalle principali linee guida internazionali. Inoltre l'utilizzo di statine ad alta potenza non è stato di beneficio rispetto a composti di minor potenza.

Questo studio ha mostrato i limiti delle attuali terapie ipolipemizzanti nel raggiungere i livelli target di colesterolo LDL in pazienti con sindrome coronarica acuta. Pure comprendendo una piccola coorte di pazienti thailandesi, i dati ottenuti sono stati in linea con i risultati visti in altri studi internazionali dove la terapia con statine raggiunge mediamente il target farmacologico in meno della metà dei pazienti trattati.

La simvastatina alla dose di 40 mg può ridurre il colesterolo LDL di circa il 43% e molti pazienti arruolati nello studio probabilmente avrebbero tratto solo parziale beneficio da questa terapia visti i livelli iniziali di LDL superiori di 140 mg/dl. L'aumento della dose di statina in corso di terapia è di solito malvisto per il maggiore rischio di eventi avversi e per il modesto effetto sui livelli di LDL (ulteriore riduzione prevista di circa il 6%, "rule of 6").

Le linee guida NCEP/ATP III aggiornate e ESC/EAS consigliano di utilizzare terapie combinate in caso di fallimento della monoterapia con statine, ma in questo studio meno del 2% dei pazienti ha usato una combinazione di più farmaci ipolipemizzanti.

L'utilizzo della terapia ipolipemizzante intensa è risultato molto efficace in studi clinici randomizzati e controllati, pure non mostrando grandi risultati in successivi studi osservazionali.

Bisogna considerare che la definizione di terapia intensa non è univoca ed in particolare quella utilizzata in questo studio sarebbe stata considerata di intensità moderata secondo altri canoni di valutazione.

Altra variabile non considerata e fondamentale per l'efficacia della terapia ipolipemizzante è l'aderenza alla terapia, che in altri studi osservazionali è di circa il 40% nel caso delle statine dopo 2 anni dall'inizio del trattamento. In questo studio il limitato e non omogeneo periodo di valutazione dei valori di colesterolo LDL nel corso del primo anno della terapia potrebbe avere influito sui risultati delle analisi. Sono stati utilizzati in altri studi controlli dell'effetto terapeutico più stretti (es. valutazione trimestrale).

Il monitoraggio dei livelli di colesterolo LDL, per mantenerli nel target terapeutico, è supportato dalle raccomandazioni ESC/EAS e della National Lipid Association, mentre le attuali linee guida della American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomandano l'utilizzo di statine ad alta

potenza per ridurre il rischio cardiovascolare, senza avere livelli target di colesterolo LDL o la necessità di monitorare la terapia.

Parole chiave: statine, sindrome coronarica acuta, colesterolo LDL

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici

Chinwong D, Patumanond J, Chinwong S, Siri wattana K, Gunaparn S, Hall JJ, Phrommintikul A. Statin therapy in patients with acute coronary syndrome: low-density lipoprotein cholesterol goal attainment and effect of statin potency. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Jan 23;11:127-36. doi: 10.2147/TCRM.S75608. eCollection 2015.

Effetti a breve termine dell'iperprolattinemia indotta dal risperidone sul metabolismo lipidico in bambini e adolescenti mai trattati (naïve)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'iperprolattinemia è associata ad una alterazione del metabolismo lipidico e glucidico, con ridotta tolleranza al glucosio, iperinsulinemia, aumentata sintesi lipidica ed iperfagia. Nello specifico, un aumento protratto di prolattina indotto da farmaci antipsicotici o da prolattinomi determina aumento ponderale che può essere migliorato normalizzando i livelli di prolattina sierica.

Il risperidone è stato ampiamente utilizzato nei bambini e negli adolescenti affetti da disturbi da tic, disturbi dell'attenzione/iperattività (ADHD), disturbi della condotta e disturbi psicotici. L'iperprolattinemia indotta da risperidone può causare una serie di eventi avversi a breve o lungo termine, tra cui galattorrea, ginecomastia, disturbi mestruali, disfunzioni sessuali, riduzione della densità ossea, aumento ponderale e tumori. Tuttavia la relazione tra iperprolattinemia indotta da antipsicotici e aumento ponderale e alterazioni metaboliche è, ad oggi, ancora poco chiara.

L'obiettivo dello studio è stato di valutare la relazione tra iperprolattinemia e alterazioni metaboliche in bambini e adolescenti trattati per la prima volta con risperidone tramite la valutazione dei livelli plasmatici di prolattina e di parametri metabolici quali peso, indice di massa corporea (BMI), colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL), e trigliceridi.

Previo consenso informato dei genitori e conferma da parte dei figli, sono stati arruolati 25 bambini e adolescenti in cura presso ambulatori di cliniche psichiatriche pediatriche, con età compresa tra i 7 e i 18 anni in trattamento naïve di almeno tre mesi con risperidone. Sono state raccolte informazioni su età, sesso, altezza e peso, terapia in corso con posologia ed eventuale comparsa di eventi avversi, terapie concomitanti, storia clinica familiare e diagnosi. Sono stati esclusi dallo studio pazienti in trattamento con altri antipsicotici o altro farmaco o condizione fisica in grado di influenzare i livelli di prolattina o causare alterazioni ormonali. Erano consentiti trattamenti concomitanti con antidepressivi, anticolinergici e benzodiazepine. Le diagnosi sono state stabilite dallo psichiatra che aveva in cura i pazienti secondo i criteri del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder" I Ved.

Sono state valutate una serie di eventi avversi frequenti in base a quanto emerso dal colloquio con i pazienti e i genitori. Sono stati quindi misurati i seguenti parametri: peso, altezza, BMI e i livelli ematici di glucosio, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, prolattina, ormoni tiroidei (tiroxina totale e in forma libera, triiodotironina e TSH), alanina transaminasi e ormoni sessuali (LH, FSH, progesterone, estrogeni, estradiolo nelle bambine; testosterone e testosterone libero nei maschi).

Le analisi di correlazione sono state effettuate applicando l'indice di correlazione di *Pearson**.

I 25 pazienti reclutati, di cui 19 ragazzi e 6 ragazze, con età media di 12,1±3,3 anni presentavano principalmente diagnosi di disturbi da tic (n=10, 40%), disturbi dell'umore

(depressione e disturbo bipolare: n=11, 44%), disturbi d'ansia (n= 6, 24%) e ADHD (n= 6, 24%). 10 pazienti (40%) assumevano risperidone in monoterapia, mentre i rimanenti assumevano in concomitanza SSRI (36%), acido valproico (20%), benzodiazepine (16%), metilfenidato (12%) e benzotropina (8%). Il dosaggio medio giornaliero di risperidone era di 1,55 mg ($\pm 1,14$ mg/die, range 0,25-4mg/die). I livelli plasmatici di prolattina erano superiori alla norma ($33,65 \pm 16,71$ ng/mL, range 5,8-68,3 ng/mL) e l'84% dei pazienti presentava iperprolattinemia ($>15,2$ ng/mL nei maschi, $>23,3$ ng/mL nelle femmine). In particolare, i livelli di prolattina erano superiori a 30 ng/mL e a 50 ng/mL in 15 (60%) e 4 (16%) pazienti, rispettivamente. Nessun bambino presentava segni clinici di iperprolattinemia.

Il dosaggio di risperidone è risultato significativamente correlato ai livelli di prolattina, dopo aver corretto le analisi per età e BMI ($p < 0.001$, indice di correlazione di Pearson, $R = 0,813$). Questi aumenti di prolattina non sono risultati correlati a età, sesso, glicemia, profilo lipidico, concentrazioni plasmatiche di ormoni tiroidei né ormoni sessuali. Tuttavia, il rapporto trigliceridi/HDL ha mostrato una correlazione significativa con il dosaggio di risperidone ($R = 0,570$, $p = 0,004$) ed è emersa una tendenza all'aumento della prolattina all'aumentare del rapporto trigliceridi/HDL ($R = 0,391$, $p = 0,059$). Il rapporto trigliceridi/HDL era maggiore nel gruppo di pazienti con livelli di prolattina più alti (≥ 30 ng/mL), dopo correzione per età e BMI ($p = 0,028$).

In conclusione, i risultati di questo studio cross-sectional hanno evidenziato una possibile correlazione tra l'aumento dei livelli plasmatici di prolattina e alterazione del quadro lipidico metabolico in giovani pazienti in trattamento naïve con risperidone. Tuttavia, non è emerso alcun evento avverso indotto da iperprolattinemia.

Gli autori concludono che le variazioni dei livelli plasmatici di prolattina in giovani pazienti sono generalmente in linea con le evidenze nella popolazione adulta; tuttavia, ipotizzano che tale effetto possa essere più marcato nei bambini dopo la pubertà e negli adolescenti che negli adulti come conseguenza della riduzione, età-dipendente, dei recettori dopaminergici.

Sebbene questi risultati rappresentino le prime evidenze degli effetti dell'iperprolattinemia indotta da risperidone sulle alterazioni metaboliche e ormonali in bambini e adolescenti in trattamento naïve, sono presenti alcuni limiti che non consentono di estendere tali risultati a tutti i bambini: la mancanza di analisi corrette per i trattamenti concomitanti; la possibilità di aver effettuato alcuni prelievi ematici non a digiuno, e quindi non si può escludere il potenziale effetto del pasto sui livelli di prolattina; la valutazione di un campione relativamente piccolo; e la mancanza di un confronto con le caratteristiche al basale.

Parole chiave: risperidone, iperprolattinemia, antipsicotici, quadro lipidico.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dai fondi per la ricerca 2010 dell'Inje University.

Riferimento bibliografico

Eun Jin Park and Young-Min Park. The short-term effects of risperidone-induced hyperprolactinemia on lipid metabolism in drug-naïve children and adolescents. *Psychiatry Investig* 2015;12(1):55-60.

Note:

indice di correlazione di Pearson, R : si applica tra due variabili statistiche per valutare un'eventuale relazione di linearità tra le stesse. I valori di R possono variare tra 1 e -1. Se $R > 0$, le variabili si dicono direttamente correlate, se $R = 0$, le variabili si dicono incorrelate; se $R < 0$, le variabili si dicono inversamente correlate, oppure correlate negativamente.

Sicurezza dei farmaci biologici nell'artrite reumatoide: risultati da studi clinici randomizzati e registri

A cura del Dott. Vincenzo Urso

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia caratterizzata infiammazione sistemica e delle articolazioni che conduce a deformità e distruzione articolare. L'utilizzo di farmaci biologici ha determinato un significativo miglioramento della prognosi dei pazienti con AR rendendo la

remissione della malattia un obiettivo ottenibile. I farmaci biologici approvati per il trattamento della AR comprendono: abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab e tocilizumab. Dato l'elevato numero di soggetti trattati con questi farmaci, risulta importante un monitoraggio degli eventi avversi (EA) allo scopo di valutarne la sicurezza nel lungo termine. I registri di eventi avversi rappresentano la principale risorsa disponibile per la valutazione dell'incidenza di EA nel lungo termine. Esistono diversi registri di EA in Europa occidentale, USA, e Asia mentre in Europa dell'est sono presenti solo due registri: registro dei pazienti trattati con TNF- α nella Repubblica Ceca (ATTRA) ed il registro Nazionale dei pazienti affetti da AR in Serbia (NARAS). La presenza di solo due registri in Europa dell'est rappresenta un problema poiché il rischio di insorgenza di tubercolosi (TBC) in pazienti trattati con inibitori del TNF- α è maggiore in questa area rispetto all'ovest.

Questa review è stata effettuata allo scopo di fornire maggiori dati riguardanti la sicurezza correlata all'utilizzo di farmaci biologici per l'AR, utilizzando dati provenienti da studi clinici randomizzati e selezionati registri di eventi avversi.

Il database Cochrane delle revisioni sistematiche comprende dati di farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'AR e di altre malattie infiammatorie sistemiche. Venivano utilizzati dati provenienti da 160 studi clinici randomizzati (48.676 pazienti) e 46 studi in aperto (11.954 pazienti) per valutare la sicurezza dei farmaci biologici in pazienti con qualsiasi patologia o condizione medica eccetto nei pazienti affetti da virus dell'HIV. La durata media degli studi clinici randomizzati era di 6 mesi mentre degli studi in aperto di 13 mesi. Un totale di 9 farmaci biologici venivano comparati con placebo: inibitori del TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab); antagonisti del recettore dell'interleuchina-1 (anakinra); antagonisti del recettore dell'interleuchina-6 (tocilizumab); modulatori selettivi delle cellule-T (abatacept); e terapie anti cellule-B (rituximab). L'endpoint primario era rappresentato dall'incidenza di EA, numero di EA, numero di EA seri, numero di infezioni serie, diagnosi o riattivazione di TBC, diagnosi di leucemia o linfomi e diagnosi di scompenso cardiaco congestizio (SCC). In generale i farmaci biologici erano associati ad un numero maggiore di EA rispetto al placebo ed in particolare questo avveniva con infliximab (OR =1.55; 95% intervallo di confidenza [CI]: 1.01-2.35). Gli altri farmaci biologici tuttavia non differivano significativamente dal placebo per l'insorgenza di EA. I dati provenienti da studi in aperto concordavano con quelli degli studi clinici randomizzati. Tra i nove biologici analizzati, infliximab era associato ad un rischio maggiore di interruzione di terapia rispetto al placebo (OR =2.43; 95% CI: 1.40-4.14) mentre gli altri farmaci non mostravano differenze significative. Il tasso d'interruzione del trattamento, dovuto a EA, riscontrato negli studi in aperto andava dal 3.7% (rituximab) al 22.4% (tocilizumab). Il numero di EA seri associato all'utilizzo di tutti i biologici non differiva da quello osservato con il placebo. Tuttavia abatacept (OR =0.89; 95% CI: 0.61-1.26) e tocilizumab (OR =0.77; 95% CI: 0.41-1.45) presentavano meno EA seri rispetto al placebo. Una comparazione tra farmaci biologici mostrava che certolizumab pegol era associato ad un aumento significativo di EA seri rispetto a adalimumab (OR =1.63; 95% CI: 1.01-2.62). Per infezione seria s'intendeva un'infezione che può determinare il decesso, ospedalizzazione o che necessita di antibiotici per via endovenosa. Certolizumab pegol mostrava un'incidenza significativamente superiore di infezioni serie rispetto al placebo (OR =4.75; 95% CI: 1.52-18.45) così anche anakinra (OR =4.05; 95% CI: 1.22-16.84), mentre rituximab era il farmaco che mostrava un'incidenza inferiore di infezioni serie (OR =0.26; 95% CI: 0.03-2.16). La riattivazione della TBC si verificava in 20 dei 10.000 soggetti trattati con farmaci biologici contro 4 soggetti su 10.000 dei trattati con placebo. La riattivazione della tubercolosi riportata negli studi in aperto andava dallo 0% al 6%. In generale, dall'analisi del Database Cochrane di revisioni sistematiche si evinceva che: 1) i farmaci biologici erano associati ad un numero significativamente superiore di EA ed interruzioni di trattamento rispetto al placebo; 2) infliximab si associava ad un più alto numero di EA totali rispetto al placebo; 3) certolizumab pegol ed anakinra si associavano ad un numero significativamente più alto d'infezioni serie rispetto al placebo; 4) infliximab era associato a significativo rischio di interruzione di trattamento rispetto al placebo. Per quanto riguarda i dati provenienti da registri di EA, è stato analizzato il registro Inglese "The British Society for Rheumatology Biologics Register" (BSRBR) allo scopo di valutare l'incidenza di TBC in pazienti trattati con farmaci biologici. Dall'analisi di 10.712 pazienti trattati con inibitori del TNF si

osservava un'incidenza di tubercolosi notevolmente superiore in pazienti trattati con infliximab (187.5.0/100.000) o adalimumab (215.0/100.000) che con etanercept (9.3/100.000). Tali dati venivano confermati anche dal registro Francese "the Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry of France". Il tasso di interruzione di trattamento in corso di terapia con inibitori del TNF, dovuto ad EA, è stato valutato dal "The Danish registry for biological treatment in rheumatology" (DANBIO), dallo "Spanish registry of biological terapie in rheumatic disease" BIOBADASER e dalla "Hong Kong Society of Rheumatology". I dati provenienti dai tre registri mostravano un più basso tasso di interruzione del trattamento con etanercept rispetto ai trattamenti con adalimumab o infliximab. Tuttavia i dati provenienti dai registri "Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy" (RABBIT), BSRBR e del "Consortium of Rheumatology Researchers of North America" (CORRONA) mostravano che i tassi di interruzione erano in realtà simili tra i vari inibitori del TNF. Anche il registro Ceco ATTRA confermava tali dati di interruzione di trattamento con inibitori del TNF: 30.4% dei casi con etanercept, 37.5% dei casi con adalimumab, 26.5% dei casi con infliximab. Tali risultati indicavano che le differenze di interruzione di trattamento variavano da regione a regione. Per quanto riguarda l'insorgenza di EA in gravidanza, il registro BSRBR ha raccolto i dati di 130 gravidanze durante le quali venivano utilizzati i farmaci anti TNF. Si riscontrava un aumento del tasso di aborti spontanei pari al 33% nelle pazienti sottoposte a contemporaneo trattamento con anti TNF e metotrexate/leflunomide, 24% in pazienti trattate solo con anti TNF, 17% in pazienti trattate in precedenza con anti TNF e 10% nel gruppo placebo. Per quanto riguarda l'incidenza di neoplasie una metanalisi ha valutato se il trattamento con inibitori del TNF fosse o meno associato con un aumento dell'incidenza di neoplasie. Analizzando i dati provenienti da 7 registri: Anti-rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS), US National Data Bank for Rheumatic Diseases, CORRONA, US Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Intervention and Utilization Study (RADIUS), RABBIT, the Spanish registry of biological therapies in rheumatic diseases e BSRBR, si evinceva che il trattamento con biologici inibitori del TNF non si associava ad un aumento del rischio di neoplasie rispetto ai classici farmaci antireumatici DMARDs (OR =0.95; 95% CI: 0.85-1.05) e nemmeno di linfoma (OR =1.1; 95% CI: 0.70-1.51) tuttavia si osservava un aumento del rischio di melanoma in pazienti con AR trattati con anti TNF (OR =2.6; 95% CI: 1.0-6.7; $P=0.056$ e OR =2.4; 95% CI: 1.0-5.8; $P=0.054$, rispettivamente) e di tumori non melanomatosi (OR =1.7; 95% CI: 1.3-2.2; $P,0.001$ e OR =1.2; 95% CI: 1.0-1.5; $P=0.081$, rispettivamente). Riassumendo dall'analisi dei registri di Europa, USA ed ASIA si ottenevano le seguenti conclusioni: 1)etanercept si associava ad un rischio inferiore di TBC rispetto ad infliximab o adalimumab; 2)il trattamento con inibitori del TNF non si associava ad aumento del rischio di neoplasie ed in particolare di linfoma; 3) il trattamento con inibitori del TNF aumentava il rischio di cancro alla pelle; 4) etanercept si associava ad una minore interruzione di trattamento rispetto a adalimumab o infliximab; 5) le donne in gravidanza dovrebbero interrompere in trattamento con farmaci biologici anti TNF.

Da questo lavoro si deduce che le informazioni provenienti da registri e studi clinici randomizzati possono aiutare il clinico nella scelta del trattamento più appropriato per il paziente affetto da AR. La creazione di ulteriori registri territoriali potrebbe permettere un adeguamento dei trattamenti alle caratteristiche di una determinata regione.

Parole chiave: TNF, review, immunosoppressori, sicurezza .

Conflitto di interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Catalin Codreanu et al. Safety of biologics in rheumatoid arthritis: data from randomized controlled trials and registries. *Biologics: Targets and Therapy* 2015:9.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Outcome angiografico a 10 mesi ed esito clinico a 4 anni dopo impianto di stent a eluizione di everolimus versus stent a eluizione di sirolimus in pazienti con diabete mellito (Studio clinico randomizzato DiabeDES IV)

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

Il diabete mellito è una patologia associata a rapida progressione di coronaropatia e rappresenta un fattore di rischio per aumentata mortalità e morbilità cardiovascolare. Dopo impianto di *stent* metallico i pazienti diabetici presentano un'eccessiva formazione di neointima con conseguente incremento del rischio di restenosi. Di conseguenza, i soggetti diabetici costituiscono un gruppo di pazienti ad alto rischio, dove minime differenze nella strategia di trattamento, incluso il tipo di *stent* a eluizione di farmaco (DES) impiantato possono diventare clinicamente significative.

Un'analisi degli studi clinici che hanno messo a confronto diversi tipi di dispositivi impiantati su pazienti diabetici, sembra evidenziare che lo *stent* a eluizione di everolimus (EES) sia meno efficace rispetto allo *stent* a eluizione di sirolimus (SES).

Scopo del presente studio è stata la valutazione dell'esito angiografico e clinico, rispettivamente a 10 mesi e a 4 anni in seguito ad impianto di EES o SES.

Il *Diabetes and Drug-Eluting Stents* (DiabeDES IV) è un sottostudio del *Danish Organization for Randomized Trial with Clinical Outcome* (SORT OUT) IV (registrato col numero NCT00552877 in ClinicalTrials.gov). In questo studio randomizzato, multicentrico, condotto presso tre centri danesi tra il 23 agosto 2007 e il 29 giugno 2009, sono stati arruolati 213 pazienti affetti da diabete mellito con stenosi angiograficamente rilevante delle arterie coronariche native. I criteri d'inclusione sono stati: diabete (cioè in trattamento con insulina o farmaci antidiabetici orali); angina pectoris e stenosi significativa (≥ 1), accertata angiograficamente in un'arteria coronarica nativa con diametro di riferimento ≥ 2 mm. I criteri di esclusione sono stati: età ≤ 18 anni; sopravvivenza attesa ≤ 1 anno; riconosciuta allergia ad aspirina, clopidogrel, everolimus o sirolimus. I soggetti sono stati randomizzati per ricevere SES (Cypher Select) o EES (Xience V/Promus). Come *endpoint* primario è stata scelta l'analisi angiografica della perdita tardiva di diametro luminale in-*stent* a 10 mesi di *follow-up* (calcolato come diametro luminale minimo della lesione (MLD) in-*stent* dopo l'intervento meno MLD in-*stent* a 10 mesi) mentre come *endpoint* secondari sono stati inclusi la percentuale di restenosi mediante angiografia, la necessità di rivascolarizzazione della lesione *target* (TLR) e l'insorgenza di eventi cardiaci maggiori (MACE, cioè morte cardiaca, infarto del miocardio, trombosi certa da *stent* o TLR) a 4 anni di *follow-up*.

Dei 213 pazienti diabetici arruolati nello studio, 108 sono stati sottoposti ad impianto di EES mentre i restanti 105 ad impianto di SES. Al *follow-up* angiografico a 10 mesi, la perdita tardiva di lume in-*stent* è risultata essere paragonabile nei 2 gruppi (EES= $0,20 \pm 0,53$ mm *versus* SES= $0,11 \pm 0,49$ mm; $P=0,28$) e così anche la percentuale di restenosi (EES=3,8% *versus* SES=5,2%; $P=0,72$).

Dopo 4 anni di *follow-up* clinico è stata evidenziata una paragonabile insorgenza di MACE in entrambi le coorti: in 22 pazienti (20,4%) nel gruppo EES e in 25 pazienti (23,8%) nel gruppo SES (HR = 0,84, 95% CI 0,47-1,49; $P=0,55$). Analogamente, non si sono riscontrate differenze significative nella TLR (5,6% nel gruppo EES *versus* 9,5% nel gruppo SES; HR = 0,57, 95% CI 0,21-1,58; $P=0,28$) e nella rivascolarizzazione del vaso *target* (12% nel gruppo EES *versus* 16% nel gruppo SES; HR = 0,73; 95% CI 0,351-1,50; $P=0,39$).

In conclusione, sia EES che SES presentano caratteristiche paragonabili in termini di esito angiografico a 10 mesi e di esito clinico a 4 anni in seguito ad impianto in pazienti affetti da diabete mellito con arteriopatia coronarica.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: everolimus, stent a eluizione di farmaco, diabete

Riferimento bibliografico

Maeng M et al. 10-month angiographic and 4-year clinical outcome of everolimus-eluting versus sirolimus-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus (the DiabeDES IV randomized angiography trial). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;doi: 10.1002/ccd.25875.

Profilassi con etanolo del rubinetto per la riduzione delle infezioni del sangue associate all'utilizzo di cateteri centrali in casi di insufficienza intestinale pediatrica
A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

I bambini affetti da insufficienza intestinale (IF) spesso sono costretti a ricorrere a un catetere venoso centrale (CVC) per la nutrizione parenterale (PN), necessaria per la loro crescita e sopravvivenza. La nutrizione parenterale domiciliare è stata sempre più utilizzata, migliorando la qualità della vita dei bambini affetti da IF. L'utilizzo a lungo termine di un catetere venoso centrale può, comunque, causare infezioni e complicanze meccaniche e trombotiche; le infezioni del sangue associate al catetere centrale così come ricorrenti episodi di sepsi, rimangono i fattori più gravi che comportano una significativa morbilità, influenzando direttamente la sopravvivenza a lungo termine dei bambini con IF. I casi di infezione sono altissimi, dai 2 ai 26,5 casi ogni 1000 giorni con catetere; inoltre i bambini con IF mostrano una frequenza maggiore di infezioni ripetute rispetto ai bambini con altre patologie che pur richiedono l'utilizzo di un catetere venoso centrale a lungo termine. La prevenzione delle infezioni del sangue associate al catetere centrale rimane un obiettivo della terapia e una sfida continua per migliorare la qualità delle cure per i pazienti e gli *outcome* clinici. I dati presenti dimostrano che ci sono stati pochi progressi nella prevenzione delle infezioni nei casi di utilizzo di cateteri a domicilio e che l'incidenza rimane maggiore rispetto a quella in ambiente ospedaliero.

L'utilizzo di rubinetti trattati con etanolo come misura profilattica per le infezioni del sangue associate a cateteri sembra una scelta promettente perché l'etanolo è in grado di penetrare velocemente il *biofilm*, presenta proprietà anticoagulanti e fibrinolitiche ed è inoltre sia battericida che fungicida, senza sollevare il problema della resistenza degli antibiotici. Una revisione ha dimostrato come l'utilizzo di rubinetti trattati con etanolo sia un sistema di prevenzione efficace e poco costoso, anche se si è evidenziato un possibile aumento di complicanze tra cui trombosi del catetere che ha impedito una diffusione più ampia di questo sistema.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di una profilassi del rubinetto con etanolo per una miglior prevenzione delle infezioni associate ai cateteri sia in ambiente ospedaliero che domiciliare, in bambini affetti da insufficienza intestinale.

L'*Intestinal Support Service* (ISS), del *Nationwide Children's Hospital* (NCH), ha seguito 296 pazienti con insufficienza intestinale; dal 6 all'8% dei pazienti richiedeva nutrizione parenterale o somministrazione di fluidi. Sono stati raccolti dati in maniera retrospettiva (1 Gennaio 2011- 31 Gennaio 2012) e prospettica (1 Febbraio 2012- 31 Dicembre 2013) per quanto riguarda i casi di infezione, i giorni di CVC, la sostituzione o riparo del CVC, casi di occlusione e ospedalizzazione di pazienti con insufficienza intestinale che hanno richiesto un CVC, nutrizione parenterale a lungo termine o somministrazione di fluidi endovena. Alle famiglie è stata offerta la possibilità di una prevenzione delle infezioni associate al catetere attraverso una profilassi del rubinetto con etanolo se il paziente presentava le seguenti caratteristiche: peso \geq 5 Kg, clinicamente stabile, presenza di un CVC per nutrizione parenterale utilizzato per almeno un mese, nessuna allergia all'alteplase, mancato utilizzo di citrati o metronidazolo (a causa della possibilità di formare precipitati e di reazioni disulfiram-simili), nonché disponibilità e capacità dei genitori di attenersi ad una corretta *compliance*.

Il *team* dello studio ha sviluppato un *key driver diagram* con lo scopo di ridurre del 50% entro il 30 aprile 2012 il tasso di infezioni associate al catetere centrale acquisite sia in ambiente ospedaliero sia in comunità, in pazienti con insufficienza intestinale, e di mantenere questo miglioramento fino al 31 dicembre 2013.

La possibilità di una profilassi del rubinetto con etanolo è stata offerta ai pazienti con insufficienza intestinale che avevano riportato nell'anno precedente 2 o più casi di infezioni del sangue associate al catetere.

Questo studio ha definito l'insufficienza intestinale come funzionalità intestinale residua inadeguata per garantire la crescita, idratazione, omeostasi elettrolitica e sono stati inclusi pazienti pediatrici con sindrome dell'intestino corto, disordini della motilità intestinale ed enteropatie mucosali. La frequenza di infezioni del sangue associate al catetere centrale è stato definito come numero di casi/1000 giorni con catetere. Il numero di inserzioni di nuovi cateteri centrali comprendeva anche la sostituzione per qualsiasi ragione (malfunzionamento, occlusione o infezione); il numero di ricoveri comprendeva quelli per qualsiasi causa e quelli specifici per febbre e infezioni associate al catetere centrale.

In questo studio i pazienti hanno, quindi, ricevuto il trattamento *standard* per le infezioni per almeno un anno prima di aggiungere la profilassi del rubinetto con etanolo (febbraio 2012).

Dei 26 pazienti con insufficienza intestinale, 24 (92%) sono stati sottoposti a profilassi del rubinetto con etanolo per una media di 266 giorni di catetere; dei rimanenti pazienti, uno ha rifiutato la nuova terapia e il secondo è stato sottoposto a un differente regime di profilassi in un altro istituto, per cui questi pazienti non sono stati inclusi nell'analisi finale. A 18 bambini sono stati somministrati antibiotici orali (amoxicillina, trimetropin o ciprofloxacina) per infezioni batteriche dell'intestino tenue e tutti presentavano gastrostomie e/o enterostomie.

Sette mesi dopo l'avvio della profilassi del rubinetto con etanolo, la frequenza di infezioni del sangue associate a catetere si è ridotto da 6,99 a 3,83 casi/1000 giorni con catetere. Dato il risultato, questo tipo di profilassi è stata offerta a tutti i pazienti con insufficienza intestinale indipendentemente da una pregressa storia di infezioni o dall'età. Durante i 14 mesi successivi il tasso di infezione si è ulteriormente ridotto a 0,42 casi/1000 giorni catetere in tutti i pazienti, nonostante l'aumento dei giorni di utilizzo del catetere centrale. Un solo paziente nella coorte in studio ha presentato eventi avversi, in particolare un'occlusione legata al catetere venoso centrale, che si pensa possa essere secondaria all'uso di etanolo, che ha portato a sostituzione del catetere. Comunque gli autori rilevano l'impossibilità di dimostrare con sicurezza che la causalità tra occlusione e profilassi con etanolo. Nessun paziente ha mostrato sintomi clinici avversi attribuibili all'etanolo, probabilmente grazie alla minima quantità di etanolo utilizzata.

Gli autori sottolineano come lo studio sia l'unico di queste dimensioni ad indagare l'utilizzo a lungo termine di questo tipo di profilassi del rubinetto con etanolo sia in ambiente ospedaliero che domiciliare per la prevenzione delle infezioni del sangue legate all'utilizzo di catetere venoso centrale in pazienti pediatrici con insufficienza intestinale.

In conclusione, i risultati dello studio confermano l'efficacia della profilassi del rubinetto con etanolo per la prevenzione di infezioni del sangue associate a cateteri centrali in pazienti pediatrici con insufficienza intestinale. Viene, inoltre, confermato che questo sistema può essere utilizzato nella normale pratica clinica sia in ambiente ospedaliero che domiciliare, senza un aumento di eventi avversi.

Parole chiave: insufficienza intestinale, etanolo, catetere centrale

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Riferimento bibliografico:

Ardura M. I. et al., Central Catheter-Associated Bloodstream Infection Reduction With Ethanol Lock Prophylaxis in Pediatric Intestinal Failure. Broadening Quality Improvement Initiatives From Hospital to Home. JAMA Pediatr. 2015 Feb 2. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3291.

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 Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Pierantonio Menna (Università Campus Bio-Medico di Roma) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania) 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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.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@segr.it con oggetto: CANCELLA.
