



Newsletter numero 165 del 15.04.2015

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

- Effetto del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente sulla malattia pneumococcica invasiva in Inghilterra e nel Galles 4 anni dopo la sua introduzione: uno studio osservazionale di coorte
- Trattamento del morbo di Parkinson: farmacoterapia corrente e futura
- Efficacia ed eventi avversi di Tolvaptan negli ottuagenari con insufficienza cardiaca congestizia. Analisi ad interim dello studio SMILE (Samsca Post-Marketing Surveillance In Heart faiLurE)
- Effetti dello switching da olanzapina ad aripiprazolo sui profili metabolici di pazienti con schizofrenia e sindrome metabolica: uno studio doppio cieco, randomizzato, in aperto
- Profilo di efficacia e sicurezza del paracetamolo nel trattamento del dolore lombare e dell'osteoartrite: risultati di una revisione sistematica e meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati con placebo.
- Gestione del sanguinamento associato alla terapia anticoagulante orale target-specifica e aggiornamento sugli agenti farmacologici di inversione

Effetto del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente sulla malattia pneumococcica invasiva in Inghilterra e nel Galles 4 anni dopo la sua introduzione: uno studio osservazionale di coorte*A cura del Prof. Andrea Tarozzi*

La malattia da pneumococco è una delle principali cause di morbilità e mortalità nei bambini. L'uso del vaccino pneumococcico coniugato 7-valente (PCV7) ha ridotto notevolmente l'incidenza di malattia pneumococcica invasiva di tipo PCV7, sia nei bambini vaccinati sia negli individui più anziani non vaccinati, a causa di una riduzione di sierotipi vaccinali. Tuttavia, la riduzione della malattia pneumococcica invasiva di tipo vaccinale è stata accompagnata da un aumento della malattia pneumococcica invasiva da sierotipi non vaccinali, come 19A e 7F, diminuendo così l'effetto di PCV7 sull'incidenza globale della malattia pneumococcica invasiva. I PCV contenenti dieci (PCV10) o tredici (PCV13) sierotipi sono stati sviluppati per fornire una protezione contro i principali sierotipi aggiuntivi e altri che, pur non essendo cause comuni di malattia pneumococcica invasiva in Nord America e in Europa, sono prevalenti in Africa e in altre condizioni di alta incidenza. La corrispondenza tra immunogenicità e protezione di questi vaccini varia tra i sierotipi: i dati registrati in Inghilterra e nel Galles confermano l'efficacia di quattro dei sei sierotipi aggiuntivi in PCV13, per il sierotipo 3 non è stata dimostrata una protezione significativa, e per il sierotipo 5 il numero di casi insufficienti non ha permesso delle conclusioni.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'effetto di PCV13 sull'incidenza di malattia pneumococcica invasiva in Inghilterra e nel Galles dopo 4 anni dall'inizio del suo impiego nel programma di vaccinazione. È stato valutato, inoltre, l'effetto combinato di PCV7 e PCV13 rispetto al precedente programma di vaccinazione con PCV7.

Lo studio è stato condotto usando la banca dati della Salute Pubblica Inglese di segnalazioni elettroniche di malattie da pneumococco in Inghilterra e nel Galles. Questa banca dati nazionale di monitoraggio e sorveglianza delle malattie da pneumococco è la più grande a livello mondiale, con circa 5000 rapporti annuali di malattia pneumococcica invasiva, di cui oltre il 90% sono sierotipizzati.

L'analisi dei dati ha previsto il calcolo di tassi d'incidenza (IRR) di malattia pneumococcica invasiva, attraverso la regressione di Poisson, confrontando l'incidenza della malattia nel periodo di vaccinazione 2013/14 con PCV13 e nei 2 e 6 anni precedenti l'introduzione, rispettivamente, di PCV13 (luglio 2008 - giugno 2010; pre-PCV13) e di PCV7 (luglio 2000 - giugno 2006; pre-PCV7). Gli effetti di PCV13 e PCV7 sull'incidenza principale della malattia pneumococcica invasiva sono stati valutati, inizialmente, stratificando la malattia pneumococcica di tipo vaccinale e non vaccinale. La successiva analisi ha ulteriormente stratificato la malattia pneumococcica invasiva di tipo vaccinale in base ai sierotipi di PCV7 (sierotipo 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) e ai sierotipi aggiuntivi di PCV13 (sierotipo 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A). Lo studio d'incidenza principale ha previsto l'utilizzo di sei gruppi di età (<2, 2-4, 5-14, 15-44, 45-64, e ≥65 anni), mentre per l'analisi IRR specifica per sierotipo sono stati studiati gruppi con un intervallo di età più ampio (<5, 5-64, e ≥65 anni). In ultimo, gli IRR sono stati corretti per i dati mancanti di sierotipo e i cambiamenti di sensibilità di sorveglianza sanitaria nel corso del tempo.

L'incidenza di malattia pneumococcica invasiva nel periodo 2013/14 diminuiva del 32% rispetto al periodo pre-PCV13 (incidenza 10,14 per 100000 nel 2008-10 vs 6,85 per 100000 nel 2013/14; IRR 0,68, 95% CI 0,64-0,72). Questa riduzione di incidenza era associata a una riduzione dell'86% dei sierotipi coperti da PCV7 (1,46 vs 0,20 per 100000; IRR 0,14, 0,10-0,18) e a una riduzione del 69% degli altri sei sierotipi coperti da PCV13 (4,48 vs 1,40 per 100000; IRR 0,31, 0,28-0,35). Quando l'incidenza 2013/2014 era confrontata con il periodo pre-PCV7, mostrava una riduzione complessiva del 56% della malattia pneumococcica invasiva (15,63 vs 6,85 per 100000; IRR 0,44, 95% CI 0,43-0,47). Rispetto al periodo pre-PCV13, l'incidenza dei sierotipi non PCV13 aumentava (incidenza di tutte le età 4,19 vs 5,25 per 100000; IRR 1,25, 95% CI 1,17-1,35) in relazione a un'ampia gamma di sierotipi nei bambini di età <5 anni, e nelle persone di età ≥45 anni. In particolare, nei bambini di età <5 anni, l'incidenza di sierotipi non PCV13, come 8, 15A, 15B/C, 22F 23B e 24 F, nel 2013/14 era

superiore rispetto al 2012/13 (età <2 anni: 12,03 vs 10,83 per 100000; età 2-4 anni: 4,08 vs 3,63 per 100000).

I risultati di questo studio evidenziano che i programmi di vaccinazione con PCV hanno ridotto di oltre il 50% l'incidenza complessiva della malattia pneumococcica invasiva negli ultimi 8 anni in Inghilterra e nel Galles. I risultati mostrano, inoltre, che la protezione di massa da PCV7 sta continuando insieme a una protezione indiretta simile nei confronti di sierotipi addizionali in PCV13.

Dall'analisi dello studio sono emerse alcune evidenze scientifiche rilevanti come una maggiore incidenza di malattia pneumococcica invasiva nel periodo 2013/14 nei bambini con età <5 anni riconducibile a un aumento di sierotipi non PCV13 rispetto al 2012/13. Questi risultati suggeriscono che se l'aumento continua il massimo beneficio del programma di vaccinazione con PCV13 nei bambini potrebbe essere già stato raggiunto. Questi risultati mostrano, inoltre, che i due sierotipi addizionali, 22F e 33F, contenuti nel vaccino 15-valente rappresentano solo il 17% del totale di sierotipi non PCV13 registrati nel 2013/14, e potrebbe essere insufficienti a coprire l'emergente malattia pneumococcica invasiva da sierotipi non vaccinali.

Conflitti d'interesse: alcuni autori dichiarano di aver lavorato in comitati consultivi per Pfizer e GlaxoSmithKline e di avere ricevuto finanziamenti per la ricerca dalla medesime aziende.

Parole chiave: malattia pneumococcica, vaccino pneumococcico coniugato 13-valente, studio osservazionale di coorte.

Riferimenti bibliografici: Waight et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015 Mar 19. pii: S1473-3099(15)70044-7.

Trattamento del morbo di Parkinson: farmacoterapia corrente e futura

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il morbo di Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) è la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo la malattia di Alzheimer e affligge più di 5 milioni di pazienti in tutto il mondo. I primi sintomi si manifestano usualmente tra i 50 e i 60 anni e peggiorano con l'avanzare dell'età. Le caratteristiche che contraddistinguono il PD sono legate alla progressiva perdita di neuroni dopaminergici nella *substantia nigra pars compacta*, con conseguente riduzione dei livelli di dopamina nello striato e presenza di inclusioni proteiche nel citoplasma (corpi di Lewy). La degenerazione dei neuroni dopaminergici porta ad uno sbilanciamento tra le vie di segnale dello striato-pallido e del pallido-talamico, che scatena i sintomi motori tipici della malattia (bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo e perdita di equilibrio posturale). Ai sintomi motori si associano dei sintomi non-motori, quali ipotensione ortostatica, alterazioni sensoriali, perdita dell'olfatto e disturbi dell'umore (depressione, disturbi del sonno, deficit cognitivo e demenza).

Questa mini review delinea le opzioni farmacologiche correnti per il trattamento del morbo di Parkinson e mette in evidenza le terapie sperimentali emergenti nelle varie fasi di studio clinico.

La carenza di dopamina nei pazienti affetti da PD ha portato al tentativo di correggere farmacologicamente l'attività di questo neurotrasmettitore con l'uso di L-DOPA e di agonisti per i recettori dopaminergici. Un approccio alternativo o complementare è stato quello di bilanciare gli input colinergici e dopaminergici, a livello dei gangli della base, con l'utilizzo di farmaci anticolinergici.

La L-DOPA è solitamente somministrata in associazione con carbidopa, un inibitore delle carbossilasi periferiche, che previene la trasformazione della L-DOPA in dopamina e ne riduce quindi la dose da somministrare e gli effetti collaterali periferici.

Per quel che riguarda gli agonisti dei recettori dopaminergici, i più comunemente impiegati sono il ropinirolo, il pramipexolo e la rotigotina. Questi farmaci non necessitano di attivazione enzimatica, hanno una più lunga durata d'azione e causano meno effetti collaterali; sono solitamente utilizzati nelle prime fasi della malattia o come terapia di combinazione in aggiunta alla L-DOPA. L'apomorfina, un altro agonista della dopamina, è solitamente utilizzata come terapia d'emergenza per il sollievo temporaneo negli *OFF-periods* (periodi caratterizzati dalla presenza di importanti sintomi motori) di acinesia in pazienti con risposte fluttuanti alla terapia dopaminergica.

Gli inibitori selettivi nelle monoamino-ossidasi di tipo B (MAO-B), come la selegilina e la rasagilina, rallentano il metabolismo della dopamina nello striato. La loro efficacia è modesta e possono essere utilizzati in monoterapia solo nelle prime fasi del PD. Gli inibitori delle catecol-O-amnotransferasi (COMT) bloccano la degradazione periferica della L-DOPA, aumentandone l'emivita e la biodisponibilità a livello centrale. I due inibitori COMT sul mercato sono il tolcapone e l'entacapone, anche se si preferisce il secondo in quanto la sua somministrazione non è stata associata ad epatotossicità. Questi sono indicati come trattamento aggiuntivo per quei pazienti che hanno sviluppato risposte fluttuanti alla terapia con L-DOPA.

I farmaci anticolinergici, come il triexifenidilo e la bengtropina sono stati storicamente utilizzati per il trattamento del PD prima dell'introduzione della L-DOPA, e sono oggi utilizzati solo nelle fasi iniziali della malattia o come terapia aggiuntiva. Anche l'amantadina (un antinfluenzale) è stato utilizzato come terapia per il PD in quanto modula il rilascio di dopamina nello striato, possiede proprietà anticolinergiche e blocca i recettori NMDA del glutammato.

Il trattamento dei sintomi non motori del PD è ad oggi decisamente inadeguato, e si limita all'utilizzo di pramipexolo per i sintomi depressivi, di clozapina per le psicosi, di rivastigmina per la demenza e della tossina botulinica per l'eccessiva salivazione associata al PD.

Per quel che riguarda gli approcci futuri al PD, la ricerca si sta concentrando sull'identificazione di marker specifici in grado di permettere una diagnosi precoce della patologia: tra questi sono in fase di studio i livelli nel fluido cerebrospinale delle proteine *tau* totale e fosfo-*tau*, di beta-amiloide 1-42, di neurofilamenti, di α -sinucleina e di urato.

Sono in fase di studio anche nuove terapie per il PD; tra questi gli antagonisti ai recettori dell'adenosina A_{2A} . Questo recettore, a livello dello striato, co-localizza con il recettore D_2 della dopamina e ne inibisce l'attivazione. Bloccando quindi A_{2A} si riesce ad incrementare l'attività dopaminergica. Tra gli inibitori in studio si trovano l'istradefillina, il preladenant, il vipadenant, ST-1535 e SYN-115. L'istradefillina è al più avanzato stadio di sviluppo, risultando efficace sia a livello preclinico che in studi clinici di fase II e III mostrando inoltre potenziali effetti neuroprotettivi. L'istradefillina è stata approvata nel 2013 in Giappone come farmaco per la terapia aggiuntiva del PD. Il preladenant ha ridotto i deficit motori specifici indotti dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici anche in assenza di trattamento con L-DOPA in modelli preclinici. In un *trial* di fase II ha dimostrato di essere in grado di ridurre gli *OFF-periods*, anche se in uno studio di fase III il preladenant non si è dimostrato più efficace rispetto al placebo, portando ad un'interruzione dello sviluppo di questo farmaco. In uno studio anche il tozadenant (SYN-115) è risultato efficace nel ridurre gli *OFF-periods*.

La safinamide è un α -aminamide con attività sia dopaminergiche che non dopaminergiche. È un inibitore altamente selettivo e reversibile delle MAO-B (il che porta ad una riduzione della degradazione della dopamina) e blocca i canali del sodio e del calcio di tipo N (che causa un'inibizione del rilascio di glutammato). Recenti studi clinici hanno dimostrato un incremento negli *ON-periods*, una riduzione degli *OFF-periods* e un miglioramento delle funzioni motorie in pazienti con discinesia trattati con safinamide in aggiunta a L-DOPA.

Nuove formulazioni contenenti L-DOPA sono ad oggi in fase di sviluppo. La duodopa è un gel contenente 20 mg/ml di L-DOPA e 5 mg/ml di carbidopa da somministrare a livello duodenale. La maggior parte degli studi pubblicati concorda nel sostenere l'efficacia clinica della duodopa nel ridurre i sintomi del PD e nel migliorare la qualità della vita dei pazienti. Inoltre questa formulazione ha dimostrato di poter ridurre anche i sintomi non motori associati al PD. DM-1992 è una formulazione a rilascio prolungato gastroresistente di L-DOPA/carbidopa che ha ridotto la percentuale degli *OFF-periods* rispetto alla formulazione tradizionale in uno studio clinico di fase II. IPX066 è una formulazione L-DOPA/carbidopa contenente sia un rilascio immediato che un rilascio prolungato del farmaco. Questa formulazione è risultata efficace nel ridurre i punteggi del *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) rispetto al placebo e di ridurre gli *OFF-periods* e prolungare gli *ON-periods* rispetto alla somministrazione

tradizionale di L-DOPA/carbidopa. XP21279 è, infine, una *prodrug* della L-DOPA, somministrata in una formulazione a rilascio prolungato, in grado di essere trasportata attivamente a livello del tratto gastrointestinale. La somministrazione 3 volte al giorno della combinazione XP21279/carbidopa ha portato ad effetti simili a quelli della formulazione L-DOPA/carbidopa somministrata 4-5 volte al giorno.

L'amantadina, a causa delle sue proprietà anti-glutammatergiche, si è dimostrata interessante per studiare la discinesia indotta dalla L-DOPA (*levodopa induced dyskinesia*, LID). ADS-5102, una formulazione a rilascio prolungato di amantadina, è stata testata in pazienti con LID, portando ad una riduzione del punteggio totale del *Unified Dyskinesia Rating Scale* (UDysRS).

I recettori metabotropici del glutammato (mGluR) sono stati trovati in abbondanza a livello dei gangli della base, e giocano un ruolo importante nel regolare il controllo motorio. In particolare l'antagonismo a mGluR₅ riduce l'attività dei recettori NMDA nello striato e a livello dei nuclei subtalami. Il dipraglurant (ADX48621), antagonista selettivo di mGluR₅ ha ridotto la severità della LID in uno studio clinico di fase IIa.

Anche i recettori noradrenergici sono stati individuati nello striato, e alcuni studi hanno valutato il ruolo degli antagonisti alfa 2A/2C nel ridurre la LID. Anche se gli studi clinici effettuati sul fipamezolo hanno, ad oggi, portato a risultati contrastanti. La serotonina pare svolga un ruolo complesso nella genesi della LID; il pigluzotan, agonista 5HT_{1A} è stato studiato in modelli di ratto affetti da PD, dimostrando una riduzione dell'iperdiscinesia del 55%.

Le attuali opzioni terapeutiche disponibili per la gestione del PD hanno diversi limiti. Queste offrono solo un sollievo sintomatico e nessuno dei trattamenti disponibili è in grado di rallentare o fermare la progressione della malattia.

Diversi farmaci sperimentali volti ad affrontare il miglioramento nella gestione del PD sono in corso di valutazione in varie fasi di sviluppo clinico. Alcuni di questi trattamenti mirano a fornire un effetto anti-Parkinson, mentre altri sono mirati a migliorare la discinesia indotta dalla L-DOPA. Farmaci che agiscono attraverso meccanismi non-dopaminergici possono essere utili in manifestazioni non motorie della PD.

Parole chiave: Morbo di Parkinson, Review.

Conflitto di interessi: Nessuno.

Riferimenti bibliografici:

Kakkar AK, Dahiya N. *Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy*. Eur J Pharmacol. 2015 Mar.

Efficacia ed eventi avversi di Tolvaptan negli ottuagenari con insufficienza cardiaca congestizia. Analisi ad interim dello studio SMILE (Samsca Post-Marketing Surveillance In Heart faiLurE)

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Tolvaptan, un antagonista del recettore 2 della vasopressina (V2) è indicato per il trattamento dei pazienti con ipervolemia ed euvoolemia iposodica clinicamente significative. D'altra parte l'efficacia e la sicurezza di tolvaptan nei pazienti molto vecchi non è stata studiata in dettaglio.

Nello studio SMILE è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di tolvaptan in pazienti con insufficienza cardiaca e sintomi congestivi con più di 80 anni rispetto a pazienti con meno di 80 anni.

Per la preparazione del presente manoscritto, sono stati utilizzati i dati derivanti dall'analisi ad interim (18 maggio 2014) dello studio SMILE, uno studio ancora in corso, prospettico, multicentrico, iniziato nel 2011 che coinvolge 3000 pazienti.

In questo studio sono stati reclutati pazienti con insufficienza cardiaca per i quali era indicato tolvaptan e refrattari ai diuretici dell'ansa. Sono stati criteri di esclusione: presenza di anuria, alterazioni della coscienza, difficoltà nell'assumere liquidi, ipersodiemia. Sono state escluse

anche le donne in cinta. Il periodo di osservazione standardizzato è stato di 2 settimane; ma il trattamento poteva essere continuato secondo il giudizio medico.

Sono state valutate le seguenti variabili: dati demografici, peso, volume urinario nelle 24 ore, sintomi congestivi (edema degli arti inferiori, dispnea, congestione polmonare, distensione della vena giugulare, epatomegalia) ed eventi avversi.

Solo 1905 dei 2584 pazienti arruolati hanno compilato il questionario. Di questi, 14 sono stati esclusi perché non corrispondevano ai criteri di arruolamento e 8 perché il tolvaptan era utilizzato off-label. Dunque, l'analisi è stata effettuata su 1883 pazienti. Questi pazienti sono stati divisi in molto anziani (over-80, 908 pazienti) e adulti/anziani (fino ad ottant'anni, 975 pazienti). Nel gruppo degli over-80 c'erano meno maschi (45% vs 67%). In questo gruppo è risultata inferiore la media del peso (53 Kg vs 62 Kg), il volume urinario nelle 24 ore (1241 mL vs 1476 mL, $P < 0,0001$), le proteine totali (6,2 g/dL vs 6,4 g/dL), l'albumina (3,1 g/dL vs 3,3 g/dL), la filtrazione glomerulare stimata (39,1 mL/minuto/1,73 m² versus 46,1 mL/minuto/1,73 m²) e la bilirubina (1,0 mg/dL vs 1,2 mg/dL). Al contrario, nel gruppo degli over-80 è risultata superiore la frazione di eiezione (51% versus 43%), l'uricemia (35,9 mg/dL versus 33,3 mg/dL) e la pressione sistolica (119,7 mmHg versus 116,1 mmHg). Per quanto concerne la somministrazione concomitante di farmaci, al gruppo over-80 era somministrata una dose inferiore di diuretici (58 mg/die versus 74 mg/die) e ad una percentuale più bassa di loro erano somministrati gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (13% vs 19%), i beta-bloccanti (32% vs 46%), i diuretici tiazidici (5% vs 11%) e gli antagonisti dell'aldosterone (5% vs 9%).

Le modifiche del peso nel gruppo over-80 sono risultate simili a quelle del gruppo under-80 ed entrambi i gruppi hanno mostrato una discesa continua nell'arco dei 14 giorni (circa 3,5 Kg di diminuzione di peso dopo 14 giorni trattamento). In entrambi i gruppi l'aumento del volume urinario è stato massimo dopo 2 giorni di trattamento, ma il gruppo over-80 ha avuto un incremento inferiore rispetto agli under-80 (564 mL vs 809 mL, $P = 0,0005$). Il gruppo over-80 ha bevuto di meno rispetto agli under-80 per tutti i 14 giorni. Nonostante nel gruppo over-80 ci fosse alla baseline una più alta percentuale di pazienti con edema agli arti inferiori (84,6% vs 80,2%, $P = 0,0159$) e congestione polmonare (85,8% versus 81,7%, $P = 0,0258$), la percentuale di pazienti con diminuzione dei sintomi congestivi è stata simile nei 2 gruppi e, al termine del trattamento, non c'erano differenze significative tra i due gruppi relativamente a edema agli arti inferiori (presente in circa il 40% dei pazienti), congestione polmonare (presente in circa il 35% dei pazienti) e dispnea (presente in circa il 20% dei pazienti) ($P = 0,4730$, $P = 0,5122$, and $P = 0,3879$, rispettivamente). Negli over-80 al termine del trattamento è stata osservata una percentuale inferiore di pazienti con distensione della giugulare (circa un terzo in meno, $P = 0,0134$).

L'incidenza degli eventi avversi è stata del 23,0% nel gruppo over-80 e del 25,6% nel gruppo under-80 ($P = 0,198$). L'evento avverso più frequente è stata la sete, apparsa nel 7,4% dei pazienti over-80 e nel 11,6% nei pazienti under-80 ($P = 0,002$). La percentuale di pazienti con ipersodiemia è risultata simile nei due gruppi (incidenza cumulativa uguale a circa il 35%). Dividendo i pazienti in due gruppi (quelli trattati prima del 18 maggio 2013 - gruppo 1 - e quelli trattati tra il 19 maggio 2013 e il 18 maggio 2014 - gruppo 2) si è osservato che la frequenza di ipersodiemia negli over-80 è significativamente diminuita nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 ($P = 0,0339$) ma questo non è successo con gli under-80. Si è anche osservato che nel gruppo 1, ma non nel gruppo 2, l'incidenza di ipersodiemia è risultata superiore nel gruppo degli over-80 ($P=0,0736$). Gli autori hanno ipotizzato che questa osservazione sia spiegabile con la diminuzione del dosaggio di tolvaptan osservata nel loro studio. La diminuzione del dosaggio è stata molto significativa sia per gli over-80 ($P<0,0001$) che per gli under-80 ($P=0,0004$). Stratificando i pazienti in funzione della dose iniziale di tolvaptan, l'incidenza di ipersodiemia è stata simile nei due gruppi se il dosaggio iniziale era inferiore od uguale a 7,5 mg. Al contrario, quando è stata somministrata una dose iniziale superiore a 7,5 mg, i pazienti over-80 hanno avuto una frequenza di ipersodiemia superiore al gruppo under-80 (8,75% vs 3,73%, $P = 0,0173$). È interessante notare che l'ipersodiemia non è risultata essere un effetto avverso dose-dipendente negli under-80, mentre lo è negli over-80 ($P<0,0001$).

Nessuno studio ha considerato finora gli effetti del tolvaptan nella popolazione over-80. Il fatto che l'aumento della diuresi sia risultato inferiore negli-over-80 trattati rispetto agli under-80 trattati può dipendere dall'inferiore introduzione di liquidi per un diminuito senso della sete

negli over-80. Gli autori ritengono comunque che il miglior parametro per valutare l'efficacia del tolvaptan sia la diminuzione di peso, simile negli over- e negli under-80.

In conclusione, il tolvaptan è efficace e sicuro anche quando somministrato agli over-80 con scompenso cardiaco. D'altra parte a questi pazienti dovrebbe essere prescritta una dose di partenza inferiore a 7,5 mg per diminuire il rischio di ipersodiemia, a cui sono particolarmente sensibili questi pazienti.

Conflitti di interesse: Tre autori sono consulenti della Otsuka Pharmaceutical Co., altri hanno ricevuto compensi dalla stessa casa farmaceutica.

Parole chiave: SMILE, tolvaptan, insufficienza cardiaca congestizia

Riferimenti bibliografici

Kinugawa K et al. Effectiveness and Adverse Events of Tolvaptan in Octogenarians With Heart Failure. Interim Analyses of Samsca Post-Marketing Surveillance In Heart failurE (SMILE Study). *Int Heart J*, 2015, Vol. 56, No. 2, 137-143.

Effetti dello switching da olanzapina ad aripiprazolo sui profili metabolici di pazienti con schizofrenia e sindrome metabolica: uno studio doppio cieco, randomizzato, in aperto

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La sindrome metabolica è un disordine complesso, comprendente una serie di fattori di rischio cardiovascolare, tra cui obesità, dislipidemia, alterato metabolismo del glucosio, insulino-resistenza, e ipertensione. Infatti è associata con lo sviluppo di coronaropatie, cerebrovasculopatie, e diabete mellito tipo 2. Gli studi hanno mostrato, nei pazienti che ne sono affetti, un incremento del rischio di patologie cardiovascolari da due a tre volte.

La sindrome metabolica è più frequente nei pazienti schizofrenici che nella popolazione generale: questo può essere spiegato da una predisposizione genetica, e da uno stile di vita caratterizzato da cattiva alimentazione e scarso esercizio fisico. Questa condizione è ulteriormente aggravata dai farmaci antipsicotici. Negli ultimi anni, gli antipsicotici di seconda generazione hanno rimpiazzato quelli di prima generazione per il trattamento in prima linea della schizofrenia, con uguale efficacia e minor effetti extrapiramidali. Tuttavia, nell'uso a lungo termine, si è osservata la comparsa di altri effetti avversi, quali incremento ponderale, sindrome metabolica, ed effetti collaterali cardiovascolari. Un incremento ponderale clinicamente significativo è stato osservato soprattutto con olanzapina (antagonista dei recettori D2 della dopamina, 5HT2A e 5HT2C della serotonina, muscarinici M1 e istaminici H1). L'aripiprazolo, grazie al peculiare meccanismo d'azione (agonismo parziale dei recettori D2 e 5-HT1A della serotonina e antagonismo dei 5-HT2A), ha minori probabilità di indurre incremento ponderale e altri effetti metabolici rispetto agli altri atipici, ed è considerato sicuro ed efficace sia durante la fase acuta che quella di mantenimento della schizofrenia.

L'obiettivo dello studio era valutare l'effetto dello switching da olanzapina ad aripiprazolo su vari parametri metabolici e sull'efficacia clinica, in soggetti con schizofrenia stabile.

Lo studio randomizzato, doppio cieco, in aperto, è stato condotto negli ambulatori di un ospedale psichiatrico nella regione di Kashmir (India), tra giugno 2011 e maggio 2014.

Sono stati arruolati pazienti con disturbo schizofrenico, in accordo ai criteri diagnostici del DSM IV, clinicamente stabili, in trattamento con olanzapina ≥ 3 mesi, che non avevano assunto altri antipsicotici nel mese precedente, ed erano affetti da sindrome metabolica secondo i criteri National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III), modificati per la popolazione Asiatica*. L'aggiunta di litio, valproato, statine o farmaci prescritti per ridurre il peso corporeo non era permessa durante lo studio. Ai pazienti già in trattamento con i suddetti farmaci è stato permesso di continuare ad assumerli, senza modifiche della dose. Tutti gli altri farmaci, eccetto gli antipsicotici non in studio, erano permessi.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a continuare ad assumere olanzapina 10-20 mg/die senza modificazione della dose, se non per motivi clinici, o a sostituirla con aripiprazolo 10-30mg/die. In quest'ultimo caso, la titolazione crociata (riduzione delle dosi di olanzapina fino alla cessazione e aumento di quelle di aripiprazolo da 5 a 10-30mg/die), è avvenuta gradualmente nel corso di 3-4 settimane. Le valutazioni laboratoristiche dei parametri metabolici sono state eseguite al basale, a 8 e 24 settimane. Per la valutazione di efficacia sono state utilizzate la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) al basale e a 24 settimane, la Clinical Global Impressions severity subscale (CGI-S) al basale, e la Clinical Global Impressions improvement subscale (CGI-I) a 24 settimane**. Il fallimento della terapia era definito dall'ospedalizzazione, da un aumento del 25% del punteggio totale PANSS o da un punteggio CGI-I corrispondente a un peggioramento grave o molto grave.

L'endpoint primario era la variazione dei parametri metabolici dal basale alla settimana 24; l'endpoint secondario era l'efficacia clinica della terapia misurata mediante PANSS, CGI-S e CGI-I.

Sono stati arruolati e randomizzati 62 pazienti (31 rimasti a olanzapina, "gruppo stay" e 31 passati ad aripiprazolo, "gruppo switch"). Non c'erano differenze significative tra i due gruppi nella distribuzione degli altri farmaci assunti dai pazienti: litio ($p > 0.999$), valproato di sodio ($P > 0.999$), carbamazepina ($P > 0.999$), lamotrigina ($P > 0.999$), SSRI ($P > 0.999$), benzodiazepine ($P = 0.554$) e beta-bloccanti ($P = 0.011$). Le caratteristiche socio-demografiche erano comparabili. Dieci pazienti (32.2%) del gruppo *switch* e 5 (16.1%) del gruppo *stay* hanno interrotto il trattamento prima della fine dello studio ($P = 0.138$). Tutti i parametri metabolici considerati hanno continuato ad aumentare nel gruppo *stay*, e a ridursi nel gruppo *switch*: circonferenza vita (media \pm DS, 92.71 \pm 8.4 vs 90.26 \pm 10.1 al basale; 93.71 \pm 8.0 vs 89.32 \pm 9.3 alla settimana 8; 96.58 \pm 7.5 vs 88.23 \pm 9.2 alla settimana 24; P intragrappo < 0.001 in entrambi); pressione sistolica (rispettivamente 126.39 \pm 10.5 vs 127.71 \pm 11.5; 127.06 \pm 11.1 vs 127.23 \pm 11.2; 129.32 \pm 10.7 vs 126.71 \pm 10.8; P intragrappo *stay*=0.003, *switch*=0.288); pressione diastolica (84.32 \pm 9.2 vs 87.81 \pm 12.5; 85.23 \pm 8.8 vs 86.77 \pm 11.6; 86.77 \pm 7.9 vs 86.77 \pm 10.6, P *stay*=0.003, *switch*=0.470); glicemia (110.81 \pm 12.7 vs 118.32 \pm 16.4; 114.23 \pm 11.7 vs 114.52 \pm 15.4; 118.32 \pm 11.8 vs 112.26 \pm 15.0; P intragrappo < 0.001 in entrambi); trigliceridi (192.19 \pm 47.0 vs 194.32 \pm 24.6; 207.26 \pm 75.2 vs 202.74 \pm 43.3; 223.61 \pm 72.9 vs 196.35 \pm 44.5; P intragrappo *stay* < 0.001 , *switch*=0.176). Le HDL hanno mostrato un trend di diminuzione nel gruppo *stay* (41.23 \pm 9.1, 39.58 \pm 8.8 e 38.03 \pm 8.2 rispettivamente al basale, alla settimana 8 e 24) e un aumento nel gruppo *switch* (39.68 \pm 7.7, 41.87 \pm 6.9 e 43.90 \pm 7.7, P intragrappo < 0.001 in entrambi). Alla fine dello studio, 26 pazienti (100%) del gruppo *stay* e 15 (42.8%) del gruppo *switch* avevano diagnosi di sindrome metabolica secondo i criteri modificati NCEP ATP-III ($p < 0.001$). Due pazienti per gruppo sono andati incontro a fallimento terapeutico (ospedalizzazione). Non c'erano differenze statisticamente significative tra i gruppi nelle variazioni della psicopatologia misurate mediante il punteggio totale PANSS al basale (media \pm DS, 68.58 \pm 4.5 vs 69.13 \pm 5.2) e a 24 settimane (67.61 \pm 4.3 vs 67.74 \pm 4.7; $P = 0.911$), e CGI-I a 24 settimane (mediana, range interquartile: 4, 4-4 vs 4, 3.5-4; $P = 0.375$).

Nel corso degli anni sono state adottate varie strategie per far fronte alle alterazioni metaboliche indotte dagli antipsicotici di seconda generazione, in particolare olanzapina, tra cui lo switching ad antipsicotici con minor effetti collaterali metabolici, modifiche dello stile di vita focalizzate su dieta ed esercizio fisico, l'aggiunta di statine o di metformina.

In questo studio, lo switching da olanzapina ad aripiprazolo ha migliorato il profilo metabolico dei pazienti. Le differenze tra i due gruppi possono essere attribuite alla diversa occupazione recettoriale dei due farmaci. In particolare, l'antagonismo di olanzapina nei confronti dei recettori H1 e 5HT2C si correla con l'incremento ponderale e può interferire con la soppressione dell'appetito mediata da leptina, l'antagonismo M3 e 5HT1A potrebbe diminuire la responsività delle cellule beta pancreatiche, e l'antagonismo 5HT2A sopprimere l'*uptake* di glucosio nel muscolo scheletrico.

Il maggiore tasso di *dropout osservato* nel gruppo *switch* potrebbe costituire un problema in pazienti con schizofrenia stabile cui si sta cambiando l'antipsicotico, e si potrebbe parzialmente affrontare con una lenta titolazione crociata dei due farmaci e uno stretto *follow-up* dei pazienti, compreso il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo.

In pazienti affetti da schizofrenia clinicamente stabile in trattamento con olanzapina che hanno evidenza di sindrome metabolica, lo switching ad aripiprazolo determina un miglioramento di vari parametri metabolici, senza un cambiamento significativo nelle misure di efficacia. Lo switching va preso in considerazione se sono possibili un'attenta titolazione della dose e uno stretto monitoraggio dei pazienti.

Parole chiave: olanzapina, aripiprazolo, schizofrenia, sindrome metabolica, RCT.

Riferimento Bibliografico

Wani RA, Dar MA et al. Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizofrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11:685-93.

Note

*I criteri NCEP ATP-III modificati prevedono: circonferenza vita >90 cm nell'uomo e > 80 cm nella donna; trigliceridi > 150 mg/dL; HDL-C < 40 mg/dL nell'uomo e < 50 mg/dL nella donna; pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg; glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dL (incluso il diabete mellito). Per fare diagnosi di sindrome metabolica devono essere presenti ≥ 3 criteri.

**La PANSS è una scala per la misurazione della severità dei sintomi dei pazienti con schizofrenia, costituita da 30 item di cui 7 per i sintomi positivi, 7 per quelli negativi e 16 per i sintomi psicopatologici generali. Per ciascun item, i sintomi vengono valutati su una scala a 7 punti da 1=assente a 7=gravissimo.

La CGI-S è una scala per la valutazione della severità dei sintomi dei pazienti con disturbi mentali, in cui i punteggi vanno da 1=assenza di malattia a 7=malattia molto grave.

La CGI-I è una scala a 7 punti per la valutazione del miglioramento o peggioramento clinico della malattia mentale rispetto al basale, e va da 1=moltissimo migliorato a 7=moltissimo peggiorato.

Profilo di efficacia e sicurezza del paracetamolo nel trattamento del dolore lombare e dell'osteoartrite: risultati di una revisione sistematica e meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati con placebo

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il dolore lombare (lombalgia o mal di schiena) e del collo sono stati individuati come una delle cause più frequenti di disabilità nel mondo e, l'osteoartrite (artrosi) dell'anca e del ginocchio occupa l'undicesimo posto nell'ambito della disabilità globale, quando quest'ultima è misurata come anni di vita vissuta con disabilità. Per tali condizioni patologiche, la prescrizione farmacologica rappresenta l'approccio più utilizzato da parte dei medici di medicina generale e le linee guida raccomandano la prescrizione di paracetamolo (acetaminofene) come farmaco di prima scelta.

L'inserimento del paracetamolo nelle recenti linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) è stato oggetto di controverse valutazioni a causa di alcuni studi che riportavano una lieve differenza tra paracetamolo e placebo. Inoltre, sebbene i benefici terapeutici del paracetamolo richiedano dosi fino a 4000 mg/die, vi sono ancora perplessità circa la sicurezza d'uso del farmaco nell'intera dose raccomandata e l'adeguata aderenza a tale schema terapeutico (i pazienti devono assumere l'analgesico tre o quattro volte al giorno).

Al fine di valutare, in pazienti con dolore lombare ed osteoartrite dell'anca o del ginocchio, il profilo di efficacia e sicurezza del paracetamolo, è stata condotta una revisione sistematica e meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati con placebo.

Lo studio è stato condotto effettuando una ricerca elettronica sistematica in *Medline*, *Embase*, *AMED*, *CINAHL*, *Web of Science*, *LILACS*, *International Pharmaceutical Abstracts* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* a partire dall'8 Dicembre 2014. Sono stati inclusi solo studi clinici randomizzati e controllati che comparavano l'efficacia del paracetamolo verso placebo. Per essere eleggibili, gli studi dovevano includere pazienti con dolore lombare non-specifico (collo o schiena) o osteoartrite dell'anca o del ginocchio. Sono stati, altresì, inclusi gli studi nei quali i partecipanti avevano subito precedenti interventi chirurgici vertebrali, all'anca o al

ginocchio. Sono stati, invece, esclusi gli studi relativi a pazienti con gravi patologie spinali (es. sindrome equina, tumori ed infezioni) e popolazioni miste di pazienti con artrite reumatoide ed osteoartrite. Gli studi eleggibili dovevano riportare almeno uno dei seguenti *outcomes* primari: intensità del dolore, stato di disabilità e qualità di vita. Tra gli *outcomes* secondari, vi erano il profilo di sicurezza (eventi avversi), l'aderenza del paziente alla terapia e l'uso di farmaci di primo intervento. Gli *outcomes* sono stati raggruppati in 4 punti temporali di valutazione: immediato (≤ 2 settimane); breve termine (> 2 settimane ma ≤ 3 mesi); medio termine (> 3 mesi ma ≤ 12 mesi) e lungo termine (> 12 mesi). Per gli studi che riportavano più di una scala per la misurazione del dolore, è stato scelto quello stimato come il più grave al basale. I punteggi per il dolore e la disabilità sono stati convertiti in una scala da 0 (nessun dolore o disabilità) a 100 (peggiore dolore o disabilità). L'intensità del dolore è stata misurata mediante una scala di punteggi numerica (range 0-10) o una scala di punteggi analogica visiva (range 0-100). È stata, inoltre, condotta un'analisi di sensibilità e, poiché un precedente studio ha riportato che i piccoli *trials* sulle osteoartriti tendono a segnalare effetti più vantaggiosi rispetto ai grandi studi, gli autori hanno condotto anche un'analisi di sensibilità tra *trials* di grandi dimensioni (dimensione del campione ≥ 100 per gruppo) e quelli più piccoli (dimensione del campione < 100 per gruppo) in pazienti con osteoartrite immediata o a breve termine. È stata, infine, condotta un'analisi *post hoc* per valutare il potenziale impatto di un nuovo studio sulle evidenze disponibili al fine di stabilire se l'avvio di un nuovo *trial* fosse giustificato.

La revisione sistematica ha prodotto 5498 documenti ed, esclusi i duplicati, sono stati analizzati 4037 titoli ed *abstract*. Due revisori indipendenti hanno ritenuto potenzialmente rilevanti 116 studi e 12 documenti (13 studi randomizzati) rispondevano ai criteri di inclusione prefissati. Dieci *trials* riportavano i risultati derivanti dall'analisi d'efficacia del paracetamolo nel trattamento di 3541 pazienti con osteoartrosi dell'anca o del ginocchio, mentre tre studi clinici (1825 pazienti) avevano analizzato l'efficacia del farmaco nella popolazione con dolore lombare. Non è stato identificato alcun paziente con dolore al collo. Nel complesso, sono stati valutati 5366 pazienti ai quali il paracetamolo è stato somministrato oralmente, ad eccezione di uno studio nel quale veniva riportato l'uso endovenoso del farmaco per il trattamento di pazienti con lombalgia cronica. Riguardo alla dose totale utilizzata, lo schema terapeutico era piuttosto variabile e 10 studi clinici riportavano un dosaggio di 3900-4000 mg/die, mentre tre studi utilizzavano un dosaggio giornaliero pari a 3000 mg. Due studi hanno utilizzato un disegno a 3 bracci, di cui uno includeva un terzo gruppo che riceveva una dose di paracetamolo più bassa pari a 1950 mg totali (una compressa da 650 mg tre volte al giorno). Il periodo di *wash-out* prima dell'inizio del trattamento corrispondeva a 12 settimane per i corticosteroidi, 6 settimane per gli steroidi intrarticolari e da 3 giorni a due settimane per gli antinfiammatori non steroidei.

I risultati derivanti da due studi clinici (1692 pazienti) sugli *effetti immediati* del paracetamolo nel trattamento del **dolore lombare**, non hanno evidenziato alcuna differenza tra paracetamolo e placebo nella riduzione del dolore (differenza media ponderata: 1.4, IC 95%: -1.3 a 4.1) né nel controllo della disabilità (-1.9, IC 95%: -4.8 a 1.0). L'inefficacia del paracetamolo nel controllo dell'intensità del dolore, della disabilità e della qualità di vita è stata confermata anche da uno studio clinico che ne ha valutato l'efficacia *a breve termine*.

La valutazione degli *effetti immediati* del paracetamolo in 1741 pazienti con diagnosi di **osteoartrite** dell'anca o del ginocchio inclusi in uno studio di meta-analisi ha evidenziato un lieve beneficio associato all'assunzione del suddetto farmaco rispetto al placebo (-3.3, IC 95%: -5.8 a 0.8), mentre per la disabilità l'analisi complessiva di 3 studi condotti su 1378 pazienti non ha mostrato alcun effetto immediato (-1.7; IC 95%: -6.0 a 2.6). Il follow-up *a breve termine*, valutato in 3153 pazienti con osteoartrite dell'anca o del ginocchio, evidenziava una modesta ma significativa capacità del paracetamolo nel controllo sia del dolore (-3.73, IC 95%: 5.5 a -1.9) che della disabilità (-2.9; IC 95%: -4.9 a -0.9).

Nella valutazione degli *outcomes* secondari, il numero di pazienti che ha segnalato qualsiasi evento avverso (Risk Ratio, RR: 1.0, IC 95%: 0.9-1.1) o eventi avversi seri (RR: 1.2, IC 95%: 0.7-2.1) e quelli che hanno abbandonato lo studio a causa di eventi avversi (RR: 1.2, IC 95%: 0.9-1.5) non differiva significativamente tra i gruppi di pazienti sottoposti al trattamento con paracetamolo e con placebo. Inoltre, la valutazione degli effetti sulla funzionalità epatica nei pazienti affetti da osteoartrite ha evidenziato che l'assunzione di paracetamolo si associava ad

una probabilità di anomalie epatiche quattro volte superiore rispetto al placebo (3.8; IC 95%: 1.9-7.4). L'aderenza al trattamento, definita come il numero di pazienti che riportavano il consumo del 70% o dell'85% della dose raccomandata, non evidenziava sostanziali differenze tra il gruppo in trattamento con paracetamolo rispetto al placebo (RR: 1.0; IC 95%: 0.9-1.1), così come la valutazione complessiva dei pazienti che ricorrevano a farmaci di primo intervento (naprossene 250 mg 2 cps assunte subito seguita da 1 cps ogni 6-8 ore; ibuprofene 400 mg 1 cps ogni 8 ore per un massimo di 3 al giorno) (RR: 0.7; IC 95%: 0.4-1.3). L'analisi stratificata per studi di ampie e piccole dimensioni ha mostrato una differenza di 1.4 (IC 95%: -2.8 a 5.6), indicando che gli studi di minore dimensione tendono a riportare minori benefici, sebbene tale differenza non sia significativa (P=0.51). L'analisi *post hoc* conferma, infine, che un nuovo trial in aggiunta alle evidenze disponibili non modifica la conclusione che il paracetamolo non porti ad un beneficio clinicamente importante nel trattamento del dolore lombare e nell'osteoartrite.

La revisione sistematica di studi clinici randomizzati e controllati con placebo ha evidenziato che il paracetamolo ha un effetto significativo ma modesto in pazienti affetti da osteoartrite dell'anca o del ginocchio rispetto al placebo nel follow-up a breve termine. Tuttavia, tale effetto non è probabilmente significativo nella pratica clinica. Inoltre, il paracetamolo è inefficace nel trattamento del dolore lombare, anche se non sono stati trovati studi clinici che valutino l'efficacia del farmaco nel trattamento del dolore al collo.

Come discusso dagli autori, tale revisione ha, peraltro, incluso solo studi controllati con placebo allo scopo di fornire le migliori evidenze circa l'efficacia farmacologica del trattamento col paracetamolo. Tuttavia, il numero di studi per ciascuna meta-analisi è stato relativamente basso, a causa dello scarso numero di lavori disponibili in merito (paracetamolo vs placebo nel dolore lombare e osteoartrite). Inoltre, nessuno di questi studi riportava dati relativi a *follow-up* a lungo termine. Pertanto, i risultati descritti fanno riferimento unicamente a dati relativi all'efficacia immediata e a breve termine dei pazienti in trattamento con paracetamolo. Precedenti studi di meta-analisi hanno evidenziato una significativa efficacia del paracetamolo nella riduzione del dolore in pazienti con osteoartrite dell'anca o del ginocchio ed una di queste revisioni non segnalava differenze significative di tossicità tra il farmaco e il placebo. Rispetto agli articoli precedenti, questa revisione include 2 studi aggiuntivi ed i risultati ottenuti dimostrano benefici minimi e clinicamente irrilevanti del paracetamolo nel trattamento del dolore e della disabilità nel *follow-up* a breve termine. Gli effetti a lungo termine nel trattamento del dolore lombare e dell'osteoartrite restano, invece, ancora incerti.

Nell'editoriale di accompagnamento, C. Mallen et al. hanno sottolineato come le scarse evidenze di efficacia del paracetamolo forniscano uno spunto di riflessione per riconsiderare l'approvazione nelle linee guida del paracetamolo come analgesico principale per il trattamento del dolore lombare e dell'osteoartrite dell'anca e del ginocchio. Sulla base dei dati di efficacia del paracetamolo, nonché del rischio di eventi avversi importanti (es. anomalia della funzionalità epatica) per un uso ad alte dosi o prolungato, il NICE avevano già aperto un dibattito al fine di delineare il reale ruolo del farmaco nel trattamento di tali patologie. Ad oggi, sono, peraltro, disponibili alternative farmacologiche (es. farmaci antinfiammatori non steroidei topici o oppioidi), sebbene il loro utilizzo non sembra sia consistente. Le problematiche correlate ai trattamenti farmacologici sottolineano l'importanza di adottare strategie non farmacologiche, che sono spesso alla base di automedicazione nel caso di dolore lombare o osteoartrite. Il NICE suggerisce, infatti, il mantenimento o l'incremento dell'attività fisica con l'ottimizzazione del peso corporeo, interventi che sembrano avere un impatto positivo nel controllo del dolore e dell'osteoartrite. Gli operatori sanitari, e in particolare i fisioterapisti, giocano un ruolo chiave nell'educare e nello stimolare all'esercizio fisico i pazienti con tali patologie. La revisione enfatizza, quindi, la necessità di un cambiamento da parte dei medici e dei loro pazienti nella gestione del dolore muscolo-scheletrico.

Parole chiave: paracetamolo, dolore lombare, osteoartrite, revisione sistematica e meta-analisi.

Riferimento bibliografico:

- Machado GC et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225.
- Mallen C, et al. Managing back pain and osteoarthritis without paracetamol. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1352.

Conflitto d'interesse: La revisione è stata condotta senza alcun finanziamento da parte di enti nel settore pubblico, commerciale o no profit.

Gestione del sanguinamento associato alla terapia anticoagulante orale target-specifica e aggiornamento sugli agenti farmacologici di inversione

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

Gli anticoagulanti orali target-specifici (TSOAC) dabigatran (inibitore diretto della trombina), rivaroxaban e apixaban (inibitori diretti del fattore Xa) sono stati approvati per la prevenzione ed il trattamento di episodi tromboembolici. Il sanguinamento rappresenta la complicanza maggiore della terapia anticoagulante, anche con questi farmaci, e strategie di inversione dell'effetto anticoagulante sono fortemente attese per la gestione di episodi di sanguinamento maggiore associati con questi farmaci in aggiunta alla terapia di supporto e all'intervento chirurgico.

Lo scopo di questa revisione è quello di fornire un aggiornamento sul sanguinamento associato ai TSOAC e sulle strategie di inversione con alcune linee guida pratiche per la gestione del sanguinamento maggiore indotto da anticoagulanti.

Il sanguinamento è la complicanza maggiore della terapia anticoagulante orale. A differenza degli antagonisti della vitamina K (VKAs) per i quali la vitamina K e la sostituzione del fattore di coagulazione con il *concentrato del complesso protrombinico* (PCC) possono ripristinare l'emostasi, non ci sono agenti clinicamente disponibili che dimostrano l'inversione dell'effetto anticoagulante e riducono il rischio di sanguinamento maggiore nei pazienti trattati con TSOAC.

Limitazioni delle evidenze disponibili per l'inversione dell'effetto dei TSOAC

Teoricamente, le strategie di inversione dei TSOAC devono essere utilizzate nei pazienti che sviluppano emorragie in seguito al trattamento con TSOAC con una valutazione degli esiti clinici come il miglioramento del sanguinamento o la mortalità.

L'evidenza attuale delle strategie di inversione dell'effetto dei TSOAC è derivata da esperimenti *in vitro*, da modelli animali e da studi su volontari, tutti con importanti limitazioni. Gli studi *in vitro* hanno utilizzato plasma umano addizionato di anticoagulante con misurazione degli indici della coagulazione come indicatori surrogati di efficacia in seguito all'aggiunta di un agente di inversione. Questo metodo è complicato dalla sensibilità e dall'accuratezza variabili dei test della coagulazione (ad esempio, tempo di protrombina [PT], tempo di tromboplastina parziale attivata [APTT], e rapporto internazionale normalizzato [INR]). I modelli animali sono stati utilizzati anche per valutare l'efficacia degli agenti di inversione in seguito ad un danno indotto negli animali trattati con TSOAC. I dati sull'uomo derivano da studi condotti su volontari sani trattati con TSOAC che ricevevano un agente di inversione in vivo o ex vivo seguiti dalla valutazione degli indici di laboratorio dell'emostasi.

Strategie di inversione non specifiche

L'inversione dell'effetto anticoagulante dei TSOAC con agenti non specifici come PCC, PCC attivato (APCC) e il fattore VII attivato ricombinante (rVIIa) è stata studiata principalmente *in vitro* e nei modelli animali con pochi studi su volontari che ricevevano TSOACs. Al momento non ci sono studi che hanno valutato l'efficacia degli agenti di inversione non specifici nei pazienti trattati con TSOAC con episodi emorragici.

PCC è un prodotto derivato del plasma sviluppato per invertire gli effetti della terapia anticoagulante orale quando si verifica un'emorragia o un intervento chirurgico urgente per accelerare la coagulazione. PCC contiene fattori II, IX e X (PCC a 3 fattori) o II, VII, IX e X (PCC a 4 fattori) in aggiunta a quantità variabili di proteina C e S e eparina.

APCC è disponibile commercialmente come inibitore del fattore VIII ed è un prodotto derivato del plasma contenente i fattori attivati II, VII, IX e X, sviluppato come agente bypassante per trattare le complicanze emorragiche nei pazienti emofilici. L'uso di APCC è associato ad un possibile aumento del rischio trombotico nei pazienti emofilici (4-8 eventi ogni 10 infusioni) con la maggior parte degli eventi che si manifestano in pazienti con fattori di rischio per la trombosi.

Studi *in vitro* hanno dimostrato effetti variabili di rVIIa sui test della coagulazione anormali e su gli indici di generazione della trombina associati a rivaroxaban, apixaban e edoxaban.

Tra i farmaci in sviluppo clinico come agente di inversione per i TSOAC si può citare aripazina, una piccola molecola sintetica che si lega ai TSOAC con legame non covalente e interazioni carica-carica.

Agenti di inversione specifici

Idarucizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato con elevata affinità per dabigatran. Attualmente è in sviluppo clinico come antidoto specifico per dabigatran.

Andexanet alfa è un derivato del fattore Xa ricombinante, attualmente sottoposto a sviluppo clinico per inversione specifica dell'effetto anticoagulante del fattore inibitore Xa. La molecola è simile al fattore Xa nativo, ma è stato modificato per limitarne l'attività biologica, come la capacità di scindere la trombina. La somministrazione di andexanet è associata ad un aumento dei livelli dei frammenti F1.2 protrombinici e di trombina-antitrombina (TAT), in particolare nei soggetti scoagulati probabilmente a causa di un'interazione con l'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI).

Approccio al paziente con sanguinamento maggiore associato ai TSOAC

Data la mancanza di agenti di inversione specifici clinicamente disponibili, la metodica principale da utilizzare nella gestione dei pazienti con sanguinamento associato ai TSOAC è la terapia di supporto e l'intervento chirurgico o procedurale.

Gli anticoagulanti dovrebbero essere sospesi nei pazienti con complicanze emorragiche significative in considerazione dello stato clinico, della possibilità di un eventuale intervento e del rischio trombotico basale. Un metodo per facilitare la rimozione di dabigatran, è l'emodialisi che può essere eseguita previa valutazione dello stato di salute del paziente.

Gli antifibrinolitici e la desmopressina (DDAVP) non sono stati studiati nel sanguinamento associato ai TSOAC, tuttavia quando sono stati utilizzati per ridurre l'emorragia nel pre-operatorio, questi agenti non sono stati associati ad aumento del rischio trombotico, ma nemmeno riducevano il rischio di sanguinamento.

In pazienti con emorragia associata a TSOAC, gli agenti di inversione dell'effetto anticoagulante dovrebbero essere somministrati con cautela a causa del loro potenziale 'trombogenico' e in considerazione della mancanza di studi di efficacia per questa indicazione specifica

Parole chiave: anticoagulanti orali target-specifici, agenti di inversione dell'effetto anticoagulanti, sanguinamento.

Conflitto di interessi: L'autrice ha partecipato ad un advisory board per Boehringer Ingelheim.

Riferimenti bibliografici

Siegal DM. *Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents.* J Thromb Thrombolysis 2015; 39:395-402.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

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.
