



Newsletter numero 169 del 15.06.2015

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

- Efficacia di bevacizumab aggiunto alla chemioterapia neoadiuvante a base di docetaxel seguito da fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide nelle donne affette da carcinoma mammario HER2-negativo allo stadio iniziale: studio ARTemis
- Impiego di contraccettivi orali combinati e rischio di tromboembolismo venoso: studi caso-controllo nidificati utilizzando i database CPRD e QResearch
- Fattori di rischio che influenzano la prescrizione di tiotropio Respimat: uno studio di coorte su popolazione
- L'ezetimibe associato alla dieta standard ed all'esercizio fisico migliora la resistenza insulinica ed i marker di aterosclerosi in pazienti con sindrome metabolica
- Associazione tra tumori maligni gastroenterologici Diabete Mellito e Terapia anti-diabetica: uno studio nazionale, retrospettivo, di coorte, basato sulla popolazione.
- Review sistematica su eventi avversi da integratori alimentari e preparazioni naturali
- Effetto prima dose di Fingolimod in pazienti con sclerosi multipla recidivante con concomitante somministrazione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Efficacia di bevacizumab aggiunto alla chemioterapia neoadiuvante a base di docetaxel seguito da fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide nelle donne affette da carcinoma mammario HER2-negativo allo stadio iniziale: studio ARTemis

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

Negli ultimi 20 anni, il tasso di sopravvivenza per il carcinoma mammario in fase iniziale è migliorato significativamente anche se l'incidenza di tumori al seno è aumentata e continua a rappresentare uno dei problemi sanitari maggiori a livello mondiale. Nonostante ci siano stati notevoli sviluppi nel trattamento del carcinoma mammario allo stadio iniziale, attraverso ampi studi randomizzati sul trattamento adiuvante, i progressi sono ancora relativamente lenti.

Questo studio è stato sviluppato per valutare l'ipotesi che la combinazione di bevacizumab con la chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline e tassani possa migliorare la percentuale dei pazienti che ottengono una risposta patologica completa nel carcinoma mammario, con una tossicità accettabile.

Lo studio ARTemis randomizzato, in aperto, di fase III è stato condotto per valutare il beneficio dell'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia neoadiuvante in termini di esiti a breve e lungo termine nelle donne affette da carcinoma mammario iniziale. Per lo studio sono state arruolate donne con età ≥ 18 anni con un diagnosi istologica di carcinoma mammario invasivo iniziale ed una dimensione radiologica tumorale superiore a 20 mm con o senza il coinvolgimento ascellare. Le pazienti sono state arruolate in 66 siti del *National Cancer Research Network* del Regno Unito tra maggio 2009 e gennaio 2013. I criteri di inclusione erano rappresentati dal carcinoma mammario infiammatorio, dal tumore di tipo T4 con estensione diretta alla parete toracica o alla cute e dal coinvolgimento dei linfonodi sovraclavari ipsilaterali con qualsiasi dimensione del tumore primario. Lo stato del recettore per gli estrogeni (ER) è stato considerato negativo quando il punteggio Allred era di 0-2/8; debolmente positivo con punteggio 3-5/8; e fortemente positivo con punteggio 6-8/8. Tutti le pazienti erano HER2-negative, definite come immunoistochimica di 0/+1, o se 2+, l'ibridazione fluorescente in situ non mostrava alcuna evidenza di amplificazione del gene HER2. Altri criteri di inclusione erano la funzionalità cardiaca adeguata (frazione di eiezione ventricolare sinistra nel *range*, valutata mediante acquisizione scan o ecocardiogramma), adeguata funzionalità del midollo osseo, epatica e renale, e punteggio *performance status Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) tra 0 e 2. In considerazione dei potenziali effetti avversi di bevacizumab, le pazienti non dovevano avere alcuna precedente diagnosi di cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, malattia vascolare periferica, tromboembolia arteriosa o venosa, insufficienza cardiaca, ulcera gastroduodenale, diverticolite sintomatica o malattia intestinale infiammatoria. L'ipertensione non controllata (definita come pressione sistolica >150 mmHg o diastolica >90 mmHg, trattata o meno con antipertensivi), la precedente esposizione a chemioterapia, radioterapia, o la terapia endocrina, non erano consentite.

Le partecipanti sono state randomizzate a due regimi chemioterapici con una procedura centrale computerizzata di minimizzazione. La stratificazione è stata fatta per età (≤ 50 anni vs > 50 anni), stato ER (negativo vs debolmente positivo vs fortemente positivo), dimensioni totali del tumore (≤ 5 cm vs > 5 cm), coinvolgimento clinico dei linfonodi ascellari (sì vs no), e tipo di malattia (infiammatoria o localmente avanzata o entrambi vs nessuna). I regimi chemioterapici utilizzati sono stati docetaxel 100 mg/m^2 una volta ogni 21 giorni per tre cicli, seguito da fluorouracile 500 mg/m^2 , epirubicina 100 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 una volta ogni 21 giorni per tre cicli (D-FEC). Bevacizumab 15 mg/kg è stato somministrato ogni 3 settimane per i primi quattro cicli di chemioterapia nel gruppo sperimentale (Bev+D-FEC). Per ciascun ciclo chemioterapico sono stati valutati gli eventi avversi secondo il *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versione 3. E' stato valutato anche l'uso dei fattori di crescita (*granulocyte colony stimulating factor* [G-CSF] o *pegylated* [PEG]). Se la febbre neutropenica o sepsi si manifestavano dopo un ciclo di chemioterapia, il ciclo successivo è stato rimandato fino alla conta assoluta dei neutrofili di almeno $1,0 \times 10^9/\text{L}$. In caso di trombocitopenia persistente, il ciclo successivo è stata rimandato fino al valore delle piastrine di almeno $100 \times 10^9/\text{L}$ e le dosi di chemioterapia erano ridotte all'80%, mantenendo questa dose per cicli successivi. La profilassi primaria con G-CSF è stata permessa con docetaxel con o senza bevacizumab, ma non con il trattamento FEC con o senza bevacizumab. Tuttavia, una

volta iniziata la profilassi con GCSF veniva proseguita fino alla seconda fase della chemioterapia a discrezione del medico responsabile. Se durante il trattamento con docetaxel si manifestava neuropatia di grado 2, le dosi restanti venivano ridotte a 75 mg/m²; nel caso di neuropatia di grado 3, docetaxel veniva sospeso. La tossicità cardiaca è stata controllata in base alla frazione di eiezione ventricolare sinistra prima dell'inizio del trattamento e dopo quattro cicli di chemioterapia con o senza bevacizumab. In caso di insufficienza cardiaca congestizia, le pazienti sono state valutate e trattate in modo appropriato con la sospensione di bevacizumab ed epirubicina e l'eventuale assunzione di altri farmaci chemioterapici. Nel caso di una reazione allergica (rash cutaneo, rossore o prurito) a docetaxel, il farmaco è stato sospeso, sono stati somministrati steroidi e antistaminici per via endovenosa ed è stato effettuato il rechallenge del farmaco al momento del recupero. In presenza di sintomi moderati di prurito generalizzato o eruzione cutanea, lieve dispnea o ipotensione, l'infusione di docetaxel è stata sospesa e sono stati somministrati steroidi e antistaminici per via endovenosa. Nel caso di insorgenza di gravi sintomi allergici come broncospasmo, orticaria generalizzata, angioedema, ipotensione (pressione sistolica <100 mmHg), o grave anafilassi, docetaxel è stato sospeso e sono stati somministrati adrenalina per via intramuscolare (1 mL, 1:1000), steroidi e antistaminici per via endovenosa; il rechallenge era controindicato. L'intervento chirurgico (seno e ascellare), la radioterapia ed il trattamento endocrino adiuvante sono stati eseguiti secondo protocollo. L'endpoint primario dello studio era la risposta patologica completa, definita come l'assenza di carcinoma mammario invasivo a livello del seno e dei linfonodi ascellari, in seguito a chemioterapia neoadiuvante. Gli endpoint secondari includevano la risposta patologica completa o la malattia residua minima solo a livello mammario, che erano definiti come 10% o meno della massa tumorale originaria rimanente all'intervento; è stato già riportato come endpoint potenzialmente utile negli studi neoadiuvanti.

In totale sono state randomizzate 800 pazienti a ricevere D-FEC (n=401) e Bev+D-FEC (n=399). Per l'analisi di endpoint primario sono state identificate 781 pazienti. La risposta patologica completa è risultata significativamente maggiore nel gruppo bevacizumab rispetto a quelli trattati con la sola chemioterapia: 87 (22%; 95% CI 18-27) di 388 pazienti in Bev+D-FEC vs 66 (17%; 95% CI 13-21) di 393 pazienti in D-FEC (p=0,03 per l'analisi aggiustata).

La proporzione delle pazienti che ha ottenuto complessivamente una risposta patologica complessiva differiva significativamente in base allo stato ER (ER negativo 38%; 95% CI 32-45, debolmente positivo 41%; 95% CI 29-53, fortemente positivo 7%; 95% CI 5-9; p<0,0001) e al grado del tumore (grado 1/2: 7%; 95% CI 4-11; grado 3: 29%; 95% CI 25-34; p<0,0001). GCSF è stato utilizzato in 626 pazienti (81%) su 775: 301 (77% [95% CI 73-81]) nel gruppo D-FEC e 325 (85% [95% CI 81-88]) nel gruppo Bev+D-FEC (p=0,009). Le tossicità di grado 3 e 4 sono risultate attese per entrambi i gruppi, sebbene la maggior parte delle pazienti del gruppo Bev+D-FEC ha sviluppato neutropenia di grado 4 rispetto al gruppo D-FEC (85 [22%] vs 68 [17%]).

Nello studio ARTemis, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia neoadiuvante standard a base di antracicline e taxani, nelle pazienti affette da carcinoma mammario allo stadio iniziale, HER2-negative, ha portato ad un miglioramento significativo della risposta patologica completa, sebbene non sia noto se ciò porterà ad un altrettanto miglioramento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia. Questi dati verranno riportati a seguito di un *follow-up* di durata più estesa. Una percentuale elevata di pazienti ER-negativo (Allred 0-2) e ER debolmente positivo (Allred 3-5), ha raggiunto una risposta patologica completa rispetto alle pazienti ER fortemente positivo (Allred 6-8). L'unico modo per definire i sottogruppi di carcinoma mammario allo stadio iniziale per i quali è possibile ottenere benefici a lungo termine significativi dal trattamento con bevacizumab, è condurre una meta-analisi degli studi disponibili sui trattamenti neoadiuvanti.

I risultati dell'endpoint primario dello studio ARTemis dimostrano che l'aggiunta di quattro cicli di bevacizumab a D-FEC nelle pazienti con carcinoma mammario iniziale HER2-negative, migliora significativamente la risposta patologica completa.

Parole chiave: bevacizumab, chemioterapia neoadiuvante, studio clinico di fase III

Conflitto di interessi: Numerosi autori dichiarano conflitto di interesse per prestazioni professionali prestate per conto di aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Earl HM et al. *Efficacy of neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, for women with HER2-negative early breast cancer (ARTEMIS): an open-label, randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol* 2015;16:656-66.

Impiego di contraccettivi orali combinati e rischio di tromboembolismo venoso: studi caso-controllo nidificati utilizzando i database CPRD e QResearch

A cura del Prof. Andrea Tarozzi

Le pillole contraccettive orali sono note per essere associate a un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV). Il rischio di eventi di TEV è importante sia per il tempo prolungato di assunzione dei contraccettivi sia perché possono essere fatali ma anche potenzialmente evitabili. Precedenti studi hanno già dimostrato diversi rischi di TEV per i diversi tipi di contraccettivi orali come ad esempio un rischio di TEV associato alle pillole di terza generazione superiore a quello registrato per le pillole di prima o seconda generazione. Comunque, la maggior parte di questi studi non aveva un potere sufficiente per analizzare i rischi di TEV con i preparati nuovi e meno diffusi, come drospirenone e norgestimato.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare il rischio di TEV associato ai contraccettivi più recenti o meno utilizzati come drospirenone o norgestimato, e ai diversi tipi di progesterone. Il rischio di TEV è stato valutato anche in relazione a sottogruppi per età, stato di salute e per i casi di TEV con prescrizioni di anticoagulanti.

Il protocollo sperimentale di questi studi è già stato pubblicato. Sono stati eseguiti due studi simili utilizzando due database del Regno Unito, Clinical Practice Research Datalink (CPRD, www.cprd.com) e QResearch (www.qresearch.org), per quantificare il rischio di eventi TEV associati alla prescrizione di contraccettivi orali combinati. Sono stati considerati i contraccettivi più comunemente usati nel Regno Unito come noretisterone, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodene e drospirenone. È stato incluso anche il ciproterone, un trattamento ormonale per l'acne, perché è usato anche come contraccettivo orale a causa del suo effetto progestinico come il rilascio di testosterone dalle ovaie.

Per lo studio sono state identificate coorti aperte di donne (età compresa tra 15-49 anni) che non hanno registrato eventi di TEV prima dello studio, le quali sono state poi registrate con le pratiche di studio tra il 2001 e il 2013. All'interno di ciascuna coorte, sono stati progettati due studi caso-controllo nidificati con i casi di TEV registrati durante il periodo di studio. È stato scelto questo disegno sperimentale perché permetteva sia di non perdere i casi disponibili nei data base sia di non compromettere la potenza dello studio.

Il disegno sperimentale ha previsto il calcolo di odds ratio per l'incidenza di TEV durante l'uso di contraccettivi orali combinati, aggiustati per i diversi fattori di confondimento come l'indice di massa corporea, l'abitudine al fumo, il consumo di alcool, e l'emarginazione sociale, che non erano disponibili in alcuni studi precedenti. Il grado di istruzione e la storia familiare potrebbe rappresentare fattori confondenti, ma nessuno dei due è stato incluso nell'analisi perché non sono stati registrati con continuità nei database QResearch o CPRD.

Durante lo studio sono stati analizzati 5062 casi di TEV da CPRD e 5500 da QResearch. L'esposizione nell'anno corrente di qualsiasi contraccettivo orale combinato è stata associata ad un maggiore rischio di TEV (odds ratio 2,97, 95% intervallo di confidenza, 2,78-3,17) rispetto a nessuna esposizione nel corso dell'anno precedente. I rischi associati all'assunzione corrente di desogestrel (4,28, 3,66-5,01), di gestodene (3,64, 3,00-4,43), di drospirenone (4,12, 3,43-4,96), e di ciproterone (4,27, 3,57-5,11) erano significativamente più alti di quelli registrati con i contraccettivi di seconda generazione come levonorgestrel (2,38, 2,18-2,59), noretisterone (2,56, 2,15-3,06) e norgestimato (2,53, 2,17-2,96). Dall'analisi è emerso che il numero di casi aggiuntivi di TEV all'anno per 10000 donne che hanno assunto contraccettivi era più basso per il levonorgestrel (6, 5-7) e norgestimato (6, 5-8), e più alto per desogestrel (14, 11-17) e ciproterone (14, 11-17).

In generale i risultati di questo studio hanno evidenziato che i rischi di TVE associati con i contraccettivi orali combinati sono stati, con l'eccezione di norgestimato, più elevati per i preparati più recenti rispetto ai farmaci di seconda generazione. In particolare, i preparati contenenti gestodene, desogestrel, drospirenone, e ciproterone erano associati a rischi significativamente più elevati di TEV rispetto ai preparati contenenti o levonorgestrel o norgestimato. I risultati ottenuti con questo studio sono paragonabili a quelli registrati con uno studio di coorte nazionale danese.

Il principale limite di questo studio è la potenziale classificazione errata di esposizione ai contraccettivi orali combinati perché le informazioni sono basate solo sulla prescrizione del contraccettivo e non sulla reale modalità di assunzione ed eventuale sospensione.

Conflitti d'interesse: Gli autori non dichiarano conflitti d'interesse.

Parole chiave: contraccettivi orali combinati, tromboembolismo venoso, studi caso-controllo nidificati.

Riferimenti bibliografici: Vinogradova et al. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015 May 26;350:h2135.

Fattori di rischio che influenzano la prescrizione di tiotropio Respimat: uno studio di coorte su popolazione

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Tiotropio bromuro, un anticolinergico a lunga durata d'azione, costituisce un'importante opzione terapeutica per la gestione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ed è ampiamente utilizzato in Italia. Sono disponibili due formulazioni di tiotropio per inalazione: una polvere somministrata mediante il dispositivo Handihaler, introdotta in commercio nel 2004, e una soluzione somministrata mediante il dispositivo Respimat, sviluppata per aumentare la facilità e l'efficacia di utilizzo del farmaco da parte di una popolazione fragile (ad es. con ridotta capacità respiratoria o difficoltà di coordinazione manuale), disponibile in Italia dal 2011.

Recentemente, alcune metanalisi basate sui dati di studi clinici hanno messo in discussione il profilo di sicurezza di Respimat, mostrando un incremento statisticamente significativo del rischio di mortalità totale e cardiovascolare associato con il suo utilizzo. Questi risultati sono stati confermati da uno studio osservazionale condotto in Olanda, ma non da un RCT in cui l'azienda produttrice del farmaco (Boehringer Ingelheim) ha confrontato le due formulazioni testa a testa. Probabilmente, le differenze osservate sono dovute a limitazioni del disegno dei due studi (bias di *channeling** nello studio osservazionale, in quanto si è portati a prescrivere Respimat ai pazienti più gravi, e popolazione altamente selezionata nel RCT).

L'obiettivo dello studio era esaminare l'influenza di vari fattori sulla probabilità di ricevere una delle due formulazioni di tiotropio, Respimat o Handihaler, e verificare l'esistenza di un effetto *channeling* in utilizzatori incidenti e in pazienti in cui Handihaler veniva sostituito con Respimat.

Questo studio di farmacoutilizzazione è stato condotto in Italia tra i residenti della regione Umbria, di età ≥ 45 anni, che avevano ricevuto almeno una prescrizione ambulatoriale di tiotropio tra l'1 gennaio 2011 e il 31 dicembre 2012. Per ogni prescrizione erano disponibili le seguenti informazioni: codice paziente, data di prescrizione, farmaco, formulazione, e numero di confezioni. Non erano disponibili informazioni sulle prescrizioni fatte durante l'ospedalizzazione o sull'utilizzo dei farmaci in case di cura. Sono stati studiati due gruppi di pazienti: 1) gli utilizzatori incidenti, che avevano ricevuto la prima prescrizione di Handihaler o Respimat tra l'1 luglio 2011 e il 31 dicembre 2012, senza prescrizioni di tiotropio nei 6 mesi precedenti; 2) gli "switcher" da Handihaler a Respimat, che avevano ricevuto Handihaler tra l'1

gennaio 2011 e il 30 settembre 2012, sostituito entro 60 giorni da una prescrizione con Respimat. Tutte le prescrizioni di altri farmaci fatte nei 6 mesi precedenti la prima dispensazione di tiotropio sono state reperite e classificate in accordo a sottogruppi terapeutici pre-specificati, con lo scopo di identificare le comorbidità principali (ad es. utilizzatori di antiaritmici, di antiparkinson etc). Inoltre, è stato riportato l'utilizzo di farmaci respiratori precedente l'inizio della terapia con tiotropio, per caratterizzare la gravità della patologia respiratoria.

Per identificare i determinanti della selezione tra le due formulazioni, gli utilizzatori incidenti sono stati confrontati rispetto a età, genere, gravità della patologia respiratoria e comorbidità.

Per indagare i determinanti della sostituzione di Handihaler con Respimat, gli *switcher* sono stati confrontati con una popolazione di controllo di utilizzatori esclusivi di Handihaler. Ogni partecipante che aveva ricevuto la prima prescrizione di Respimat in una certa data (data indice) è stato appaiato con un controllo che aveva ricevuto ≥ 2 prescrizioni di Handihaler a ≤ 60 giorni una dall'altra, nel periodo compreso tra i due mesi precedenti e seguenti la data indice. Per ogni fattore è stato stimato un odd ratio aggiustato (aOR). Nell'analisi degli utilizzatori incidenti, le seguenti variabili sono state considerate come confondenti: età, farmaci respiratori, antibiotici, β -bloccanti, antidiabetici e antiparkinson. Nell'analisi degli *switcher* sono stati valutati gli effetti di: età, farmaci respiratori, oppioidi, antibiotici, ipolipemizzanti, anti-glaucoma e β -bloccanti.

Caratteristiche individuali predittive della prescrizione incidente di Respimat

Gli utilizzatori incidenti di tiotropio Handihaler e Respimat (n=4390) erano più anziani e avevano maggiori comorbidità dei pazienti inclusi negli RCT. La maggior parte (79.5%) aveva iniziato la terapia con Handihaler. Le caratteristiche al basale dei soggetti erano simili per le due formulazioni. Tuttavia, l'età ≥ 75 anni influenzava negativamente la probabilità di ricevere una prescrizione per Respimat (aOR=0.70, 95% IC 0.58-0.85). La gravità della patologia respiratoria sembrava avere un ruolo limitato nel *channeling*, in quanto un'associazione statisticamente significativa è stata dimostrata solo nei pazienti più gravi, che utilizzavano ≥ 4 classi differenti di farmaci respiratori prima di iniziare tiotropio (aOR=1.41, 95% IC 1.09-1.83). La maggior parte delle comorbidità non era associata alla prescrizione di Respimat, tuttavia, un'associazione positiva è stata riscontrata nei pazienti in terapia con β -bloccanti (aOR=1.29, 95% IC 1.08-1.52), in quelli con sottostante grave patologia neurologica che utilizzavano antiparkinson (aOR=1.65, 95% IC 1.08-2.51) e, sebbene non fosse statisticamente significativa, nei soggetti che assumevano antipsicotici (aOR=1.32, 95% IC 0.87-2.02).

Caratteristiche individuali predittive della sostituzione di Handihaler con Respimat

Sono stati identificati 359 *switcher* e sono stati appaiati 1:1 con un controllo. Il confronto statistico tra i due ha evidenziato i fattori di rischio associati a maggiore probabilità di sostituzione di Handihaler con Respimat. Un'età > 75 anni era associata negativamente con lo *switching* (aOR=0.52, 95% IC 0.33-0.81); la probabilità aumentava invece con la gravità della patologia respiratoria: l'associazione diventava statisticamente significativa nei pazienti che assumevano 3 classi di farmaci in aggiunta a tiotropio (OR=1.96, 95% IC 1.06-3.61), con un picco se le classi erano ≥ 4 (aOR=4.62, 95% IC 2.46-8.69). L'uso di β -bloccanti era significativamente associato alla sostituzione (aOR=1.76, 95% IC 1.13-2.75), mentre quello di antiaritmici e di antiglaucoma ha mostrato solo un trend positivo non significativo (rispettivamente aOR=1.53, 95% IC 0.82-2.85; e aOR=1.63, 95% IC 0.90-2.95), sebbene il numero di partecipanti inclusi nell'analisi fosse relativamente limitato. L'utilizzo di antibiotici non aveva un'associazione significativa (aOR=1.34, 95% IC 0.94-1.89), mentre quello di ipolipemizzanti riduceva la probabilità di sostituzione (aOR=0.68, 95% IC 0.47-0.97). Pochi partecipanti inclusi nell'analisi caso-controllo erano in trattamento con antipsicotici o antiparkinson, e il trend di rischio era simile a quello degli utilizzatori incidenti di Respimat (rispettivamente aOR=1.33, 95% IC 0.53-3.34 e aOR=1.60, 95% IC 0.63-4.08).

Lo studio ha alcune limitazioni: l'identificazione di utilizzatori incidenti e di *switcher/non switcher* era basata su registri farmaceutici, con la possibilità di una misclassificazione in caso di farmaci dispensati ma non utilizzati; i fattori di rischio non sono stati stratificati per la dose di Respimat; la tempistica della dispensazione potrebbe aver influenzato l'identificazione dei pazienti; non erano disponibili informazioni sulla diagnosi effettiva per cui i farmaci concomitanti venivano somministrati.

In pazienti che iniziano il trattamento con tiotropio per la prima volta, la scelta del prescrittore

tra le due formulazioni Handihaler e Respimat è debolmente influenzata dalla gravità della BPCO e dalla presenza di comorbidità, caratteristiche che invece influenzano la probabilità di switching da Handihaler a Respimat. Sono necessari ulteriori studi per confrontare il profilo di sicurezza delle due formulazioni, in quanto nella pratica clinica la severità della patologia è maggiore rispetto a quella dei pazienti inclusi negli RCT.

Parole chiave: tiotropio Respimat, tiotropio Handihaler, BPCO, studio di coorte.

Riferimento Bibliografico

Trotta F, Da Cas R, Rajevic M, et al. Risk factors influencing the prescription of tiotropium Respimat formulation: a population based cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e006619. doi:10.1136/bmjopen-2014-006619

Note

* Il "channelling" è la prescrizione selettiva di farmaci con indicazioni terapeutiche simili a gruppi di pazienti con differenze clinico-prognostiche.

L'ezetimibe associato alla dieta standard ed all'esercizio fisico migliora la resistenza insulinica ed i marker di aterosclerosi in pazienti con sindrome metabolica

A cura del Dott. Luca Gallelli

L'ezetimibe è un farmaco ipolipemizzante che agisce riducendo l'assorbimento intestinale di colesterolo. Inoltre, è stato documentato che ezetimibe ha alcuni effetti pleiotropici come miglioramento dei markers infiammatori, dell'insulino sensibilità, della disfunzione epatica, della funzione endoteliale e dei disturbi metabolici. Tali effetti sono stati documentati in volontari sani o in pazienti trattati con statine, mentre non sono stati studiati gli effetti dei farmaci ipocolesterolemizzanti in pazienti con sindrome metabolica.

In questo studio epidemiologico sono stati studiati gli effetti di ezetimibe sull'insulino resistenza e sui markers infiammatori in soggetti Giapponesi.

Lo studio è stato effettuato sugli abitanti di Tanushimaru a Fukuoka ed ha coinvolto 1943 soggetti di età superiore ai 40 anni (774 uomini e 1169 donne).

I criteri di inclusione comprendevano: pazienti con età superiore ai 40 anni e storia di sindrome metabolica

I criteri di esclusione erano: età maggiore di 76 anni e utilizzo di farmaci ipolipemizzanti.

Sono stati identificati come idonei 141 soggetti di questi 76 non hanno accettato di partecipare allo studio mentre 65 soggetti (43 uomini e 22 donne) sono stati arruolati e sono stati trattati con 10 mg di ezetimibe/die per 24 settimane associato a dieta standard e esercizio fisico per la dislipidemia.

Al momento dell'arruolamento sono stati misurati l'indice di massa corporea, la pressione arteriosa, lo spessore intima-media della carotide mediante eco-doppler, il profilo lipidico (colesterolo LDL, HDL, non-HDL, trigliceridi e particelle di colesterolo (RLP)) ed i valori plasmatici di glucosio, insulina, emoglobina glicata, creatinina, azotemia ed acido urico.

Il modello per la valutazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR) è stato calcolato come glucosio plasmatico rapido (mg/ dL) x insulina plasmatica rapida (IU/mL)/405 ed usato come marker di insulino resistenza. La proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e la conta cellulare dei globuli bianchi sono stati valutati come markers di infiammazione. I livelli plasmatici di ALT, AST e gamma-GT sono stati valutati come marker di funzione epatica e i valori di CPK sono stati valutati come marker di tossicità da ezetimibe

La presenza di sindrome metabolica è stata valutata in accordo con i criteri diagnostici del comitato Giapponese che definiva la presenza di due tra dislipidemia (trigliceridi >150mg/dL o HDL <40mg/dL in uomini e < 50mg/dL in donne), ipertensione (diagnosticata se pazienti usavano farmaci antiipertensivi o avevano una pressione sistolica >130 mmHg e/o diastolica

>85 mmHg), diabete/intolleranza glucosio (valutata se pazienti usavano antidiabetici o avevano valori di glucosio rapido >110 mg/dL), in soggetti con una circonferenza addominale >85 cm (uomini) o > 90 cm (donne).

L'end point primario è stato la riduzione dei marker infiammatorie dell'insulino resistenza.

4 soggetti sono stati persi durante lo studio, mentre 61 soggetti (41 uomini e 20 donne) hanno terminato lo studio e sono stati analizzati

I risultati dello studio hanno documentato che il trattamento con ezetimibe + terapia fisica e dieta ha indotto una riduzione statisticamente significativa dell'insulino resistenza ($P<0,01$) valutata considerando la riduzione dell'indice di massa corporea ($P<0,001$), della pressione arteriosa sistolica e diastolica ($P<0,001$), dei trigliceridi ($P=0,002$), del colesterolo non-HDL ($P<0,001$), del colesterolo LDL ($P<0,001$), senza differenze tra uomini e donne. Inoltre il miglioramento dell'insulino resistenza non è stato associato con il miglioramento della componente metabolica

Dai risultati dello studio, si evince come il trattamento farmacologico associato al trattamento fisico e dietetico migliora il peso corporeo, il profilo lipidico, la pressione arteriosa, e l'insulino resistenza in soggetti Giapponesi.

Parole chiave: terapia farmacologica; terapia non farmacologica; sindrome metabolica; insulino resistenza.

Conflitto di interessi: Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.
Lo studio è stato sponsorizzato in parte da Kimura Memorial Heart Foundation.

Riferimenti bibliografici

Ohbu-Murayama et al. *Ezetimibe combined with standard diet and exercise therapy improves insulin resistance and atherosclerotic markers in patients with metabolic syndrome.* J Diabetes Invest 2015; 6: 325-333.

Associazione tra tumori maligni gastroenterologici Diabete Mellito e Terapia anti-diabetica: uno studio nazionale, retrospettivo, di coorte, basato sulla popolazione

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Studi epidemiologici suggeriscono che esista un'associazione tra incidenza di cancro e Diabete Mellito (DM), così come con alcuni fattori di rischio di insorgenza di diabete ed anche con la terapia farmacologica anti-diabetica. L'iperlicemia può causare iperinsulinemia fornendo così segnali positivi di crescita per l'espansione del tumore. Tale evidenza non è però supportata da dati pre-clinici. E' necessario pertanto analizzare un ampio numero di dati clinici per chiarire se i tumori siano maggiormente comuni negli individui con DM piuttosto che in quelli non diabetici. E' importante anche analizzare il ruolo della terapia anti-diabetica (ADT) in tale contesto.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la possibile associazione tra cancro, diabete e terapia anti-diabetica. A tal fine è stato condotto uno studio di coorte, retrospettivo, nazionale e basato sulla popolazione.

A tal fine è stata utilizzata un'ampia casistica fornita dal programma "National Health Insurance" (NHI) in Taiwan. E' stato anche considerato se il rischio di cancro fosse ridotto in presenza di terapia antidiabetica. Per l'analisi, sono stati utilizzati dati di richiesta d'indennizzo assicurativo in Taiwan dal 2005 al 2010, di 36.270 pazienti con diabete mellito e 145.080 soggetti non diabetici. E' stata valutata l'associazione tra le principali 10 cause di morte correlate al cancro e il DM in Taiwan, così come se la terapia anti-diabetica influenzasse il rischio di sviluppare cancro. La coorte di partecipanti era formata da individui con età uguale o superiore ai 20 anni, diabetici ma non ammalati di cancro al 1° gennaio 2005 e non in terapia

ADT dal 2002-2004. I pazienti diabetici erano definiti come coloro che avevano ricevuto diagnosi di diabete durante il periodo 2005-2010, e che erano stati seguiti per almeno 6 mesi ($n = 36,270$). L'index date per i controlli selezionati mediante randomizzazione (non-diabetici, $n = 145,080$), corrispondeva a quello dei pazienti con DM ($n=36,270$), con la medesima età, con lo stesso rapporto genere-età e con il rapporto casi/numero pari a 4:1. Per studiare la relazione tra esposizione ad ADT e outcome (cancro), è stato stabilito che l'incidenza dei casi di cancro fosse valida solo se avvenuta almeno un anno dopo l'index date e fino al 31 dicembre 2010. La durata del trattamento ADT era definita come il tempo intercorso tra la prima prescrizione al 31 dicembre 2010 o fino alla manifestazione di cancro.

I farmaci antidiabetici utilizzati erano divisi in 5 gruppi: metformina, sulfaniluree, meglitinide, tiazolidinedioni e inibitori dell' α -glucosidasi. La terapia con insulina iniettabile era classificata come: ad azione rapida, intermedia e a lunga durata. Per la comparazione tra incidenza di cancro in pazienti diabetici, con e senza trattamento farmacologico, gli hazard ratios (HRs) erano calcolati mediante Cox proportional-hazards models. I pazienti con DM, paragonati con i controlli età e genere accoppiati, presentavano una maggiore incidenza di comorbidità quali: ipertensione (54.3% vs 30.9%), dislipidemia (57.1% vs 21.9%), obesità (1.9% vs 0.6%), gotta (25.8% vs 12.9%), epatite B (6.4% vs 3.6%), epatite C (3.8% vs 1.8%) e cirrosi epatica (3% vs 1.3%) (tutti con $p < 0.001$). Il rischio di carcinogenesi era significativamente maggiore nei pazienti con DM che in quelli non diabetici dopo aver corretto per genere, età e comorbidità ($p < 0.001$). Con l'eccezione per il cancro esofageo, i pazienti con DM avevano un rischio più alto di malignità gastroenterologiche (ad es. cancro del fegato, del colon-retto e del pancreas), ma anche di polmoni, seno, stomaco, prostata e cervice ($p < 0.001$).

I risultati di questo studio supportano il concetto che la pre-esistenza di DM aumenti l'incidenza di tumori gastroenterologici. La ADT, in particolare con metformina, inibitori dell' α -glucosidasi e insulina a lungo termine, può risultare protettiva.

Riferimento bibliografico

Association between Gastroenterological Malignancy and Diabetes Mellitus and Anti-Diabetic Therapy: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. Chien-Ming Lin, Hui-Ling Huang, Fang-Ying Chu, Hueng-Chuen Fan, Hung-An Chen, Der-Ming Chu, Li-Wei Wu, Chung-Ching Wang, Wei-Liang Chen, Shih-Hua Lin, Shinn-Ying Ho. PLoS One. 2015 May 15;10(5):e0125421.

Review sistematica su eventi avversi da integratori alimentari e preparazioni naturali

A cura della Dott.ssa Lara Testai (Gruppo di Lavoro di Farmacognosia)

Gli integratori alimentari sono per definizione supplementi alla normale dieta, quindi non sono farmaci e non devono essere etichettati con alcun valore diagnostico, preventivo o terapeutico; d'altra parte la maggior parte di questi contengono prodotti di origine naturale, in particolare derivanti da piante (*plant food supplements*, PFS), perciò le informazioni relative ai possibili benefici derivano molto spesso dall'uso popolare. Più difficile è la valutazione degli eventi avversi ad essi associati e delle interazioni con alimenti e/o farmaci convenzionali. I motivi della difficoltà di valutazione derivano spesso dal fatto che gli stessi ingredienti possono essere venduti in diverse categorie in differenti Paesi, dove vigono legislazioni diverse; difatti, al momento non esiste una legislazione internazionale armonizzata nemmeno nella Comunità Europea.

Gli autori della presente revisione sistematica hanno valutato in chiave critica gli eventi avversi relativi all'assunzione di PFS o di prodotti vegetali, il mancato riconoscimento di piante pericolose e le interazioni con alimenti o farmaci convenzionali.

Gli autori, in accordo con i criteri di causalità stabiliti dalla *World Health Organization* (WHO), hanno esaminato 492 lavori reperibili da PubMed/MEDLINE ed Embase alla data di giugno 2014. Di tali lavori, 402 (81,9%) riportavano casi di associazione diretta tra eventi avversi e

"botanicals", 89 (18,1%) casi di interazioni con farmaci convenzionali e un solo lavoro discuteva del mancato riconoscimento della specie vegetale.

Dai dati ottenuti, emerge che 39 PFS sono state associate alla comparsa di evversi e, nello specifico, una percentuale di eventi avversi pari a 86,6% è stata associata a 14 PFS (*Glycine max/soybean*, 19,3%; *Glycyrrhiza glabra/liquorice*, 12,2%; *Camellia sinensis/green tea*, 8,7%; *Ginkgo biloba/gingko*, 8,5%).

In ben 91 articoli vengono riportati eventi avversi associati al consumo di soia, assunta sia come alimento, che come eccipiente per formulazioni pediatriche, latte di soia e lecitina. La maggior parte di tali eventi sono risultati riconducibili alle ben note proprietà allergeniche del legume; la soia, inoltre, contiene una frazione di isoflavoni che, oltre che giustificarne l'impiego nella riduzione dei sintomi correlati alla menopausa, è anche responsabile di effetti pseudo-ormonali (telarca precoce, fibromi uterini, ginecomastia, disfunzione erettile fino a carcinoma testicolare e uretrale).

A questi si aggiungono 4 articoli relativi alle interazioni tra preparati a base di proteine della soia e il ridotto assorbimento di levotiroxina, nonché una serie di casi di disfunzioni della tiroide in caso di associazione tra latte di soia e alghe marine. Sono stati, infine, descritti casi di sanguinamento in seguito a somministrazione di soia durante la terapia con estradiolo.

Sessanta articoli hanno, invece, riportato eventi avversi o interazioni comparsi in seguito all'assunzione di liquirizia. L'acido glicirizzico, contenuto nelle radici di liquirizia, inibisce l'enzima 11 beta-idrossisteroide deidrogenasi-2, deputato al metabolismo del cortisolo; tale inibizione comporta un effetto *aldosterone-like*, con conseguente ipertensione, ipokalemia e alcalosi metabolica. Le interazioni, riportate nei lavori selezionati dagli autori, sono state causate da una inappropriata co-assunzione di liquirizia e farmaci diuretici o contraccettivi orali, risultata responsabile dell'esacerbazione dell'ipokalemia. In alcuni casi, gli eventi avversi sono risultati gravi tanto da evolvere in rabdomiolisi fino ad arresto cardiaco.

Preparati a base di foglie di tè verde, usati principalmente per controllare il peso corporeo e, più raramente, per trattare l'alopecia, sono risultati associati alla comparsa di tossicità epatica, manifestatasi sia come leggero aumento dei livelli di transaminasi che come epatite fulminante. La gravità di tale evento avverso è dipesa dalla tipologia di preparazione; infatti, il tè verde è disponibile come estratto (idroalcolico, acquoso), tisana o capsula e ciascuna di tali formulazioni presenta differenti concentrazioni di catechine e loro esteri con acido gallico, sostanze responsabili della gravità dei sintomi. Questa ipotesi sembra confermata dal fatto che non sono mai stati registrati casi di tossicità epatica in seguito ad assunzione di tè nero, in cui le catechine sono presenti in concentrazione molto ridotta.

Le principali interazioni del tè verde hanno interessato l'associazione con statine e warfarin, che ha determinato, rispettivamente, un incremento delle concentrazioni delle statine con peggioramento o comparsa di eventi avversi, quali la rabdomiolisi, e ridotta attività anticoagulante.

Quarantadue lavori hanno interessato gli eventi avversi e le interazioni associate all'assunzione *Ginkgo biloba L.*; nello specifico, gli eventi avversi, discussi in 28 lavori, hanno incluso complicazioni emorragiche, esantema generalizzato, necrosi tossica epidermica, aritmia ventricolare e in un solo caso è stata riportata la comparsa di ematoma subdurale. Relativamente alle interazioni, 14 lavori hanno discusso gli esiti dell'assunzione contemporanea di ginkgo con antiaggreganti, anticoagulanti, acido acetilsalicilico, warfarin o ibuprofene; tali associazioni hanno causato un aumento del rischio di sanguinamento.

Sono state, inoltre, riportate importanti interazioni tra l'arancio amaro, un comune ingrediente dei preparati per perdere peso, contenente sinefrina, chimicamente simile alle catecolamine e responsabile degli effetti avversi a livello cardiovascolare, e efedrina, caffeina, yohimbina e altri farmaci stimolanti; tali associazioni hanno determinato la comparsa di eventi avversi cardiovascolari che hanno incluso ipertensione, tachicardia, extrasistole ventricolari, angina, infarto acuto del miocardio, sincope da esercizio fisico e, con una ridotta frequenza, rabdomiolisi, colite e psicosi.

I lavori inclusi nella revisione hanno, infine, interessato gli eventi avversi indotti dall'assunzione di cannella, *echinacea purpurea*, *harpagophytum procumbens* (artiglio del diavolo), iperico o Erba di San Giovanni, ginseng, valeriana, agnocasto e vite comune. Tali sostanze sono risultate associate alla comparsa di numerosi eventi avversi di natura neurologica (convulsioni e confusioni), cardiovascolare (ipertensione, tachicardia), gastrointestinale (nausea, diarrea), oltre che eventi di altra natura, inclusi cefalea, disfunzione

erettile, disordini del metabolismo, acne e aumento di peso. Relativamente alle interazioni, è stato dimostrato che l'assunzione contemporanea di ginseng e warfarin, antidepressivi o imatinib è associata alla comparsa di sintomi maniacali e sintomi epatici.

In conclusione, i dati ottenuti da tale revisione sistematica mostrano che gli eventi avversi associati a PFS sono numerosi, sebbene l'applicazione del nesso di causalità abbia notevolmente ridotto il numero di eventi effettivamente correlati a tali sostanze. Inoltre, il numero di eventi avversi gravi è risultato basso.

Alla luce dei dati presentati, occorrerebbe sensibilizzare i medici circa la possibilità di comparsa di eventi avversi da assunzione di PFS o derivanti da interazioni di questi con farmaci convenzionali, al fine di garantire la tutela della salute del paziente. Sebbene il numero di segnalazioni di eventi avversi da PFS sia risultato ridotto, non è possibile escludere una sottostima della reale situazione; difatti, la maggior parte degli utilizzatori di tali sostanze ritiene i "botanicals" sicuri e, dunque, non necessario comunicarne l'utilizzo o l'eventuale comparsa di eventi avversi al medico di famiglia.

Referenza bibliografica:

Di Lorenzo C1, Ceschi A, Kupferschmidt H, Lüde S, De Souza Nascimento E, Dos Santos A, Colombo F, Frigerio G, Nørby K, Plumb J, Finglas P, Restani P. *Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality*. Br J Clin Pharmacol. 2015 Apr;79(4):578-92. doi: 10.1111/bcp.12519.

Parole chiave:

prodotti di origine naturale, eventi avversi, revisione sistematica.

Conflitto di interessi:

questa ricerca ha ricevuto fondi dalla *European Community's Seventh Framework Programme*.

Effetto prima dose di Fingolimod in pazienti con sclerosi multipla recidivante con concomitante somministrazione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Depressione e ansia sono condizioni patologiche comuni in pazienti affetti da sclerosi multipla (*multiple sclerosis*, MS). Gli inibitori della ricaptazione della serotonina (*Selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) sono ampiamente prescritti per il trattamento di pazienti con depressione e ansia, anche associata a MS. Evidenze sperimentali hanno dimostrato una correlazione tra assunzione di SSRI e prolungamento dell'intervallo QT.

Il Fingolimod (FTY720, Gilenyas, Novartis Pharma AG) è un modulatore del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1PR) approvato per le forme recidivanti di MS come terapia orale una volta al giorno alla dose di 0,5 mg. Il Fingolimod presenta alcuni effetti farmacodinamici attesi, tra cui una riduzione transitoria, generalmente asintomatica, della frequenza cardiaca e, raramente, un blocco atrioventricolare all'inizio del trattamento, anche questo generalmente asintomatico.

A causa dell'alterazione della durata dell'intervallo QT causato dalla bradicardia, negli Stati Uniti le linee guida relative alla prescrizione di Fingolimod raccomandano per i pazienti in concomitante terapia con farmaci che prolungano l'intervallo QT, di essere monitorati durante la notte con elettrocardiogramma continuo (ECG) dopo la prima somministrazione di Fingolimod. Gli SSRI sono generalmente classificati come farmaci che prolungano l'intervallo QT.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se la somministrazione concomitante di Fingolimod e SSRI comporti effetti non previsti dopo la prima somministrazione in pazienti affetti da MS. Sono stati analizzati i dati di sicurezza di più di 3300 pazienti con MS recidivante precedentemente arruolati nei programmi di sperimentazione clinica del Fingolimod, con lo

scopo di confrontare gli effetti cardiaci durante l'inizio del trattamento in pazienti in terapia o meno con SSRI.

Questa analisi ha incluso tutti i pazienti che avevano preso parte agli studi clinici per il Fingolimod con MS recidivante (studi di fase 2 e 3 FREEDOMS, FREEDOMS II e TRANSFORMS). I criteri di esclusione cardiovascolari rilevanti per questo studio sono stati: sincopi ricorrenti di sospetta origine cardiaca; infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti l'ingresso nello studio o angina instabile in corso; frequenza cardiaca basale a riposo inferiore a 55 bpm; blocco AV (AVB) di secondo grado o più alto; insufficienza cardiaca congestizia; diabete mellito; spasmo delle arterie coronariche o periferiche; un intervallo QT superiore a 440 ms; uso concomitante di farmaci antiaritmici di classe 3 di Vaughan Williams. Non sono stati esclusi i pazienti con ipertensione controllata e quelli sottoposti a terapia con calcio-antagonisti non-diidropiridinici o β -bloccanti.

La prima dose di Fingolimod è stata somministrata da un medico indipendente (supportato da un infermiere o altro professionista sanitario) non coinvolto nel trattamento della MS del paziente per preservare lo studio in cieco. I pazienti sono stati osservati in ambito clinico, e i loro parametri vitali sono stati registrati a intervalli di un'ora per almeno 6 ore. La variazione media della frequenza cardiaca dal basale è stata determinata ogni ora. Un ECG è stato effettuato prima della prima somministrazione di Fingolimod, 6 ore dopo la somministrazione e in qualsiasi momento in cui sono stati notati sintomi o grandi cambiamenti dei segni vitali.

Al momento della prima somministrazione di Fingolimod, sono stati registrati i parametri vitali, tra cui lo stato clinico, e poi registrati ogni ora per 6 ore (il tempo dopo il quale i pazienti sono stati, in genere, rilasciati dall'osservazione) nei sottogruppi di pazienti che, al momento della prima dose, erano (1) non in cura con SSRI; (2) in cura con SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o sertralina); o (3) che assumevano, in particolare, il citalopram o il suo stereoisomero, l'escitalopram.

L'intervallo QT è stato corretto per la frequenza cardiaca (QTc) utilizzando i metodi di correzione di Bazett (QTcB) e di Fridericia (QTcF).

I dati demografici dei pazienti (età e sesso) erano generalmente bilanciati nei sottogruppi. All'inizio del trattamento, il 12,7% dei pazienti del gruppo Fingolimod 0,5 mg e il 12,5% dei pazienti del gruppo placebo erano in trattamento anche con SSRI. Un totale di 70,8% e 79,6% dei pazienti trattati con SSRI nei gruppi Fingolimod 0,5 mg e placebo, rispettivamente, avevano una storia di depressione rispetto al 14,5% e il 17,2% dei pazienti che non ricevevano SSRI. Allo stesso modo, il 25,3% e il 22,2% dei pazienti trattati con SSRI nei gruppi Fingolimod 0,5 mg e placebo, rispettivamente, avevano una storia di ansia rispetto al 7,7% e il 10,2% dei pazienti che non ricevevano SSRI.

Nei pazienti trattati con Fingolimod 0.5 mg, la variazione media del QTc rispetto al basale (pre-dose) dopo 6 ore dall'inizio del trattamento era sotto di 10 ms (con entrambi i metodi di Bazett e di Fridericia), con modifiche medie simili in tutti i gruppi (non-SSRI, SSRI e citalopram/escitalopram). In più del 91% (Bazett) e 89% (Fridericia) dei pazienti trattati con Fingolimod 0.5 mg, l'aumento massimo dell'intervallo QTc dal basale a 6 ore era sotto di 30 ms, indipendentemente dal fatto che gli individui assumessero SSRI, tra cui citalopram o escitalopram nello specifico. L'intervallo QTc è cambiato di 30-60 ms rispetto al basale in una percentuale leggermente maggiore di pazienti trattati con SSRI rispetto a quelli trattati solo con Fingolimod 0.5 mg. Risultati simili sono stati ricavati per il gruppo placebo.

A livello basale, il ritmo cardiaco era simile nei pazienti che trattati o no con SSRI. I cambiamenti medi nella frequenza cardiaca rispetto al basale dopo 6 ore dalla somministrazione in ciascun gruppo di trattamento sono risultati simili tra i pazienti che non ricevevano SSRI (Fingolimod -7.5 bpm; placebo 0.0 bpm) e quelli che ricevono gli SSRI Fingolimod -6.6 bpm; placebo 0.3 bpm).

La maggior parte dei pazienti ha mantenuto una frequenza cardiaca al di sopra dei 55 bpm in tutti i sottogruppi indipendentemente dal trattamento. Il ritmo cardiaco è rimasto superiore ai 55 bpm nell'80,6% dei pazienti trattati con Fingolimod e nel 95,0% di quelli trattati con placebo nel sottogruppo che non ricevono gli SSRI, rispetto al 79,9% e 92,6%, rispettivamente, nel sottogruppo SSRI. Nessun individuo aveva un ritmo cardiaco inferiore ai 40 bpm durante le prime 6 ore di trattamento, indipendentemente dal gruppo di trattamento o se i pazienti ricevevano SSRI.

La maggior parte dei pazienti sottoposti ad osservazione sono stati dimessi il giorno stesso.

La somministrazione di SSRI per la depressione e l'ansia è comune nei pazienti con MS. Queste analisi dimostrano che l'uso concomitante di SSRI non influenza gli *outcomes* cardiaci associati alla prima somministrazione di Fingolimod.

Parole chiave: Fingolimod, Sclerosi Multipla, SSRI.

Conflitto di interessi: R. Bermel ha ricevuto spese di consulenza, supporto per la ricerca o onorari da *speaker* dalla Genzyme Novartis, Questcor Teva e Biogen Idec. D. Kantor ha ricevuto spese di consulenza, supporto per la ricerca o onorari da *speaker* dalla Novartis. R. Hashmonay, X. Meng e S. Randhawa sono impiegati della Novartis Pharmaceuticals Corporation. P. von Rosenstiel e N. Sfikas sono impiegati della Novartis Pharma AG.

Riferimenti bibliografici:

R.A. Bermel, R. Hashmonay, X. Meng, S. Randhaw, P. von Rosenstiel, N. Sfikas, D. Kantor. *Fingolimod first-dose effects in patients with relapsing multiple sclerosis concomitantly receiving selective serotonin-reuptake inhibitors*. Multiple Sclerosis and Related Disorders (2015) 4, 273–280.

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) Prof Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) 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@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.