



Newsletter numero 178 del 15.11.2015

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

- Abacavir, zidovudina o stavudina come compresse pediatriche per i bambini africani infetti da HIV (CHAPAS-3): uno studio clinico controllato randomizzato open-label a gruppi paralleli
- Effetto del passaggio dalla statina in monoterapia ad una terapia di combinazione Ezetimibe/simvastatina rispetto ad altre strategie intensificate ipolipemizzanti sulle sottoclassi di lipoproteine in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare sintomatica
- Studio randomizzato placebo-controllato sulla sospensione degli inibitori della colinesterasi in pazienti istituzionalizzati con moderata e severa malattia di Alzheimer
- Utilizzo domiciliare di cellule beta artificiali per il diabete di tipo 1
- Impatto del trattamento con inibitori di pompa sul sanguinamento gastrointestinale associato all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei in pazienti dopo infarto del miocardio che assumono antitrombotici: studio nazionale.
- Sicurezza, tollerabilità e uso appropriato del nintedanib nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica

Abacavir, zidovudina o stavudina come compresse pediatriche per i bambini africani infetti da HIV (CHAPAS-3): uno studio clinico controllato randomizzato open-label a gruppi paralleli*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) raccomandano il trattamento di tutti i bambini al di sotto dei 5 anni infetti da HIV. Nessun trial pediatrico ha comparato i diversi nucleosidi inibitori della reverse trascrittasi (NRTI) nella prima linea di trattamento anti-retrovirale (ART) in Africa.

Obiettivo di questo studio (CHAPAS-3) è stato quello di comparare stavudina, zidovudina e abacavir in associazione con lamivudina/nevirapina o con lamivudina/efavirenz nel trattamento di bambini africani infetti da HIV.

In questo studio open-label a gruppi paralleli, randomizzato e controllato sono stati arruolati bambini di età compresa tra 1 mese e 13 anni, infetti da HIV in centri dello Zambia e dell'Uganda. Questi bambini possedevano i criteri WHO 2010 per l'indicazione ART ed erano non trattati (gruppo ART naïve) oppure erano in trattamento di prima linea con stavudina per almeno 2 anni con carica virale inferiore alle 50 copie/ml, stabilità della percentuale dei linfociti CD4⁺ e assenza di lipodistrofia (gruppo ART non-naïve). Tutti i bambini erano già in trattamento o hanno iniziato un trattamento al momento dell'arruolamento con cotrimossazolo (o dapsonsone se impossibilitati ad assumere cotrimossazolo).

I bambini sono stati assegnati in modo randomizzato (1:1:1) al trattamento in open-label con stavudina, zidovudina o abacavir in associazione con lamivudina/nevirapina o con lamivudina/efavirenz (i bimbi con età inferiore ai 3 anni hanno ricevuto solo nevirapina). La randomizzazione è stata stratificata per età (superiore o inferiore ai 5 anni), ART (naïve o non-naïve), tipo di NNRTI (nevirapina o efavirenz) e centro clinico. Ciascun bambino ha assunto la terapia per almeno 96 settimane. Ogni 6 settimane sono stati visti da un infermiere e ogni 12 settimane sono stati visitati da un medico.

Alle settimane 6, 12, 24 e, successivamente ogni 24 settimane: sono state misurate spessore cutaneo (5 posizioni) e circonferenze (5 posizioni) per valutare la presenza di lipodistrofia; sono stati effettuati esami ematologici e biochimici inclusa la conta dei linfociti CD4⁺; il plasma è stato stoccato per la valutazione retrospettiva della carica virale e per i test di resistenza. A discrezione del clinico poteva essere sostituito il trattamento a causa di tossicità o in seguito a fallimento della terapia.

Outcome primario è stata la frequenza di effetti avversi rivelabili clinicamente di grado uguale o superiore a 2, la presenza di effetti avversi di grado 3 confermati dal laboratorio e qualsiasi evento avverso di grado 4 confermato dal laboratorio. Outcome secondari sono stati subset specifici dell'outcome primario: anemia, neutropenia, lipodistrofia o lipoatrofia, ipersensibilità (inclusi eventi di grado 1), eventi avversi seri, eventi avversi di tipo 3-4 possibilmente, probabilmente o certamente correlati all'uso di zidovudina, abacavir o stavudina, modifiche dello spessore della cute e delle circonferenze del corpo relativamente all'età. Outcome secondari di efficacia sono stati soppressione della carica virale, progressione della malattia, modifiche in peso e altezza relativamente all'età, livello dei linfociti CD4⁺ e l'aderenza al trattamento.

Tra l'8 novembre 2010 e il 28 dicembre 2011 sono stati randomizzati 480 bambini: 156 nel gruppo stavudina, 159 nel gruppo zidovudina e 165 nel gruppo abacavir. La maggior parte dei bambini era ART negativo (76%), più piccoli di 5 anni (71%) e, quindi, più bambini hanno ricevuto nevirapina che efavirenz. Le caratteristiche di baseline sono risultate ben bilanciate. La carica virale media nei bambini ART naïve è risultata uguale a 270670 copie/ml (79% dei bambini con più di 100000 copie/ml). I bambini non naïve per ART avevano assunto stavudina per una mediana di 3,5 anni e tutti mostravano una carica virale inferiore a 50 copie/ml. Il 93% dei bambini randomizzati ha continuato la terapia prescritta inizialmente, mentre il 6% ha cambiato terapia (10 erano nel gruppo stavudina, 16 nel gruppo zidovudina e 4 nel gruppo abacavir). In nove casi si è trattato della sostituzione della nevirapina dovuta alla necessità di iniziare una terapia antitubercolotica con rifampicina, in 14 casi la sostituzione è stata dovuta a tossicità (più bambini nel gruppo della zidovudina; $p=0,03$). In particolare la zidovudina è stata sostituita per anemia (4 pazienti), neutropenia (3 pazienti) e leucopenia (1 paziente).

D'altra parte non sono state osservate differenze nei gruppi relativamente all'incidenza di anemia di grado 3-4, mentre è stata osservata una maggiore frequenza di neutropenia di grado 3-4 nel gruppo della zidovudina ($p=0,04$). Tre bambini hanno sostituito l'ART (nevirapina) per reazioni di ipersensibilità (1 di grado 2, 1 di grado 3, 1 di grado 4 – cioè una Steven-Johnson, poi risolta). Un comitato indipendente ha valutato, in cieco, la presenza di reazioni di ipersensibilità di grado 2-4 in 5 pazienti trattati con stavudina, uno trattato con zidovudina e due con abacavir. Un paziente trattato con stavudina ha sviluppato lipoatrofia facciale.

Sono state osservati 877 eventi avversi di grado 2-4 di tipo clinico e 40 eventi avversi di grado 3-4 confermati dal laboratorio in un totale di 312 bambini (67% gruppo stavudina, 65% gruppo zidovudina, 64% gruppo abacavir). Di questi eventi avversi, 634 erano di grado 2 e 199 erano eventi avversi seri (il 28% dei bambini, senza differenza significativa tra i 3 gruppi). Gli eventi avversi di grado 3-4 giudicati avere una possibile relazione col trattamento da un comitato di esperti (in cieco rispetto al trattamento) sono stati uguali al 4%, 8% e 3% nei gruppi stavudina, zidovudina e abacavir, rispettivamente.

Le circonferenze del corpo sono aumentate, come atteso, e lo spessore della cute diminuita. Nessuna differenza è stata osservata tra i gruppi.

La progressione della malattia è stata rara e simile nei 3 gruppi. Le 19 morti e 12 dei 14 eventi di stadio 3 o 4 sono stati osservati nel gruppo dei bambini ART naïve. In particolare 9 morti e 5 eventi di stadio 3 o 4 sono stati osservati nelle prime 12 settimane, conseguenza della gravità della malattia prima dell'arruolamento. Le modifiche del peso, altezza e BMI non sono risultate differenti nei 3 gruppi.

In 48 settimane circa l'80% dei bambini ART naïve e il 97% dei bambini non ART naïve avevano meno di 400 copie/ml di virus (nessuna differenza tra i gruppi). Risultati simili sono stati osservati a 96 settimane. Tra gli ART naïve, hanno risposto meglio quelli con meno di 100000 copie/ml alla randomizzazione (nessuna differenza tra i gruppi). I bambini più piccoli di 3 anni hanno risposto in modo uguale a quelli più grandi (nessuna differenza tra i gruppi). Il recupero dei livelli dei linfociti CD4⁺ è stato uguale nei 3 gruppi.

Analizzando i 69 bambini con una carica virale superiore a 500 copie/ml a 96 settimane, sono state trovate mutazioni causa di resistenza in 58 di loro. Nei restanti casi non è stato possibile effettuare la ricerca. Le mutazioni sono risultate ugualmente distribuite nei 3 gruppi. In 7 bambini (5, stavudina; 1, zidovudina; 1, abacavir) le mutazioni non erano quelle classicamente conseguenti al trattamento con NNRTI o NRTI. Come atteso, la mutazione M184V e mutazioni NNRTI sono risultate comuni in tutti i gruppi. Mutazioni TAM (thymidine-analogue mutations) sono risultate comuni nei gruppi stavudina e zidovudina e le mutazioni 74V/115F sono risultate comuni nel gruppo abacavir, ma una sola mutazione K65R è stata osservata in questo gruppo. Nel gruppo abacavir, la sensibilità alla zidovudina e al tenofovir è risultata uguale al 100% e al 94% rispettivamente. Nei gruppi zidovudina e stavudina, la sensibilità al tenofovir è rimasta alta (86% e 100%, rispettivamente) ma, come atteso, è risultata inferiore per abacavir (64% e 89%, rispettivamente).

I bambini naïve per ART hanno mostrato buone risposte cliniche, immunologiche e virologiche con ciascuno dei tre trattamenti e non sono state osservate differenze di rilievo negli eventi avversi e nella tossicità nei 2,5 anni di follow-up. I non naïve per ART hanno mantenuto una risposta soddisfacente. Un dato rassicurante è che i bambini resistenti sono rimasti sensibili alla seconda linea di trattamento.

Il 91% dei bambini che necessitano di ART vive in Africa, dove fattori genetici e ambientali determinano un differente profilo di tossicità delle diverse terapie ART. Ad esempio, nonostante non sia stato effettuato il test per identificare i pazienti HLA-B5701, l'abacavir non è stato responsabile di reazioni di ipersensibilità, confermando che questo fenotipo è molto raro in Africa. Nonostante i timori relativi ad una minore potenza di abacavir, non è stata osservata un carica virale superiore nei bambini trattati con questo farmaco.

In conclusione, tutti gli NRTI studiati hanno mostrato bassa tossicità e buone risposte dal punto di vista clinico, immunologico e virologico. Lipodistrofia clinica e subclinica non è stata osservata nei bambini al di sotto dei 5 anni e l'anemia non è stata osservata più frequentemente con la zidovudina. L'assenza di reazioni di ipersensibilità, un miglior profilo nell'acquisizione di resistenza e la somministrazione una volta al giorno favorisce l'utilizzo di abacavir per i bambini africani, confermando le linee guida 2013 della WHO.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse. Lo studio è stato sovvenzionato dall'European Developing Countries Clinical Trials Partnership". L'ente finanziatore non ha preso parte a nessuna delle fasi dello studio.

Parole chiave: HIV, CHAPAS-3, abacavir, zidovudina, stavudina

Riferimenti bibliografici

Mulenga V et al. Abacavir, zidovudine, or stavudine as paediatric tablets for African HIV-infected children (CHAPAS-3): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. Pubblicato on line il 6 Ottobre 2015.

Effetto del passaggio dalla statina in monoterapia ad una terapia di combinazione Ezetimibe/simvastatina rispetto ad altre strategie intensificate ipolipemizzanti sulle sottoclassi di lipoproteine in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare sintomatica

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

I pazienti diabetici presentano spesso dislipidemia e complicanze metaboliche che contribuiscono ad aumentare il rischio di patologie cardiovascolari. Le statine sono raccomandate come trattamento di elezione nel controllo lipidico dei pazienti ad alto rischio, ma i pazienti diabetici con dislipidemia spesso non raggiungono un adeguato controllo lipidico in termini di riduzione dei livelli di colesterolo LDL con questo trattamento. Questo è dovuto al fatto che i diabetici presentano dislipidemia aterogena con alti livelli di trigliceridi, basse HDL ed elevato numero di particelle LDL, pertanto la terapia deve essere mirata anche verso il colesterolo non-HDL e la apolipoproteina B. Diverse linee guida internazionali suggeriscono un passaggio ad una terapia con statina più potente e/o in combinazione. Le linee guida americane raccomandano l'uso della dose massima tollerata di statine con l'aggiunta di un altro farmaco ipocolesterolemizzante se il beneficio clinico risulta superiore al rischio per la sicurezza in questi pazienti. Una serie di studi hanno riportato che la combinazione ezetimibe / simvastatina (ES) riduce il colesterolo LDL e migliora gli altri lipidi più di quanto non facciano le statine in monoterapia o il raddoppio della dose di statina o il passaggio ad una statina più potente, con una serie di dosi comunemente prescritte a pazienti ad alto rischio, compresi quelli con diabete di tipo 2. Il recente trial IMPROVE-IT ha valutato i benefici cardiovascolari della riduzione del colesterolo LDL dovuto a ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 40 mg rispetto alla monoterapia con simvastatina in pazienti con sindrome coronarica acuta, raggiungendo gli endpoint di efficacia stabiliti. Inoltre, in un precedente trial randomizzato, in doppio cieco e multicentrico, i pazienti diabetici con patologia cardiovascolare trattati con statina a basso dosaggio (simvastatina 20 mg/die o atorvastatina 10 mg/die) che sono passati ad una terapia di combinazione con ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg al giorno avevano mostrato una riduzione maggiore dei livelli di colesterolo LDL rispetto ai soggetti trattati con dosaggio doppio di statina (simvastatina 40 mg/die o atorvastatina 20 mg/die) e maggiori cambiamenti rispetto al passaggio alla rosuvastatina 10 mg/die durante le 6 settimane di trattamento (Rosen JB, et al. *Diab Vasc Dis Res*. 2013)

L'analisi qui riportata ha valutato gli effetti di queste terapie (simvastatina 20 mg/die o atorvastatina 10 mg/die; ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg al giorno, simvastatina 40 mg/die o atorvastatina 20 mg/die e rosuvastatina 10 mg/die) sul numero delle particelle LDL e HDL e i cambiamenti di concentrazione e attività della fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine (Lp-LPA₂).

È stata effettuata un'analisi post-hoc su campioni di plasma ottenuti da uno studio randomizzato, controllato e in doppio cieco della durata di 12 settimane condotto tra il giugno 2009 e il marzo 2011 in 86 centri in Europa, Sudamerica e Stati Uniti. I partecipanti erano adulti di età compresa tra 18 e 80 anni con diabete mellito di tipo 1 o 2 ($HbA_{1c} \leq 8,5\%$) e malattia cardiovascolare sintomatica, che erano naive a statine e/o ezetimibe o stavano assumendo una dose stabile di terapia ipolipemizzante e, ove necessario, un farmaco

antidiabetico per 3 mesi prima della visita di screening, e disposti a mantenere una dieta a basso glucosio e colesterolo per tutta la durata dello studio.

Solo i soggetti con colesterolo LDL $\geq 1,81$ mmol/L (70 mg/dL) e ≤ 4.14 mmol / L (160 mg / dL) dopo le 6 settimane di stabilizzazione con simvastatina 20 mg/die o atorvastatina 10 mg/die erano eleggibili per la randomizzazione. Sono stati esclusi i soggetti con elevati livelli di trigliceridi ($> 4,52$ mmol/L; 400 mg/dL), alanina transaminasi e aspartato transaminasi (più di 2 volte maggiore del limite superiore del normale), la creatinina chinasi (più di 3 volte maggiore del limite superiore del normale). Sono state, inoltre, esclusi i pazienti con nuova diagnosi (entro 3 mesi prima della visita 1) o con cambiamenti nella terapia antidiabetica (ad esempio, cambiamenti nel dosaggio, ad eccezione di ± 10 unità di insulina, o aggiunta di nuovi farmaci) entro 3 mesi dalla prima visita, così come i pazienti con una storia recente di ipoglicemia ripetuta o un controllo glicemico instabile.

I pazienti arruolati sono stati stratificati in base alla statina assunta durante il periodo precedente lo studio (simvastatina 20 mg/die o atorvastatina 10 mg/die) e casualmente assegnati al trattamento con ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg al giorno (n=133), dosaggio doppio di statina (simvastatina 40 mg/die o atorvastatina 20 mg/die; n=74), o rosuvastatina 10 mg/die (n=151).

I valori basali dei lipidi e degli altri biomarker, determinati dopo 6 settimane di trattamento alla dose iniziale di statina (simvastatina 20 mg/die o atorvastatina 10 mg/die), erano omogenei tra i 3 gruppi di trattamento e non presentavano differenze significative.

Rispetto al basale, è stata osservata una riduzione significativa in tutti i 3 gruppi nei livelli di colesterolo totale, LDL, non- HDL, e apoB. Dal confronto dei 3 gruppi di trattamento, è emerso che una maggiore e significativa riduzione colesterolo totale, LDL, non- HDL, e apoB è stata ottenuta quando i soggetti sono passati al trattamento con ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg, rispetto ai soggetti ai quali è stata raddoppiata la dose iniziale di statina. La differenza tra ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg non era, invece, statisticamente significativa. Entrambi questi trattamenti aumentavano significativamente i livelli di apoA-I rispetto al basale rispetto alla doppia dose di statina ($P < 0,05$). Non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento e rispetto al basale nei livelli di trigliceridi, colesterolo HDL e proteina C ad alta sensibilità. La concentrazione di particelle LDL è risultata significativamente ridotta con tutti i trattamenti ($P < 0,05$ per dosaggio doppio, $P < 0,001$ per ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg). La variazione netta osservata nei soggetti che sono passati ad assumere ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg è risultata simile (-133,3 e 94,4 nmol/L, rispettivamente), ed era significativamente maggiore della variazione ottenuta con la dose doppia di statina (-56,3 nmol/L; $P < 0,05$). Inoltre, la variazione percentuale di particelle LDL era fortemente correlata con i cambiamenti nella concentrazione delle piccole particelle LDL ($P < 0,001$). I pazienti trattati con ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg presentavano una maggiore riduzione della concentrazione delle piccole particelle LDL (34,7 e 23,3 nmol/L, rispettivamente), rispetto al doppio dosaggio (simvastatina 40 mg o atorvastatina 20 mg; 1,0 nmol/L), anche se tale differenza non è risultata statisticamente significativa.

Un aumento significativo nelle particelle HDL è stato osservato con per ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg ($P < 0,001$) o rosuvastatina 10 mg ($P < 0,05$), ma non per il dosaggio doppio. La variazione netta con rosuvastatina 10 mg non era statisticamente differente da quella ottenuta con il raddoppio della dose di statina. La variazione dei livelli di particelle HDL era associata con la variazione del numero delle grandi particelle HDL nei 3 gruppi di trattamento ($P < 0,0001$).

È stata osservata una riduzione moderata dei livelli di lipoproteine ricche in trigliceridi nei 3 gruppi, con l'unica differenza significativa osservata per la rosuvastatina 10 mg ($P < 0,05$). Ciò è stato attribuito prevalentemente, alla riduzione della concentrazione delle piccole VLDL (da 35,2 a 31,6 nmol/L, $P < 0,01$).

Il passaggio a ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg ha portato ad una riduzione significativa della concentrazione di Lp-PLA₂ e della sua attività rispetto al basale ($P < 0,001$ e $P < 0,05$), mentre non si sono avute variazioni significative con il raddoppio del dosaggio.

È stata osservata una correlazione positiva tra la variazione percentuale nel colesterolo LDL e i livelli totali di ApoB ($P < 0,0001$) per i 3 trattamenti. La correlazione tra le variazioni di particelle LDL e il colesterolo LDL e tra le particelle LDL e ApoB era più debole ma statisticamente significativa ($P < 0,0001$, per entrambe). Il 2,3% dei pazienti trattati con ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, il 5,4% dei trattati con dosaggio doppio e l'8,6% dei soggetti che assumevano rosuvastatina 10 mg ha riportato un inaspettato aumento delle particelle LDL, nonostante una riduzione del colesterolo LDL e di ApoB.

Alla dose iniziale di statina, il 41,1%, il 37,7% e il 26,8% di soggetti ha raggiunto i livelli target di colesterolo LDL (< 90 mg/dl), particelle LDL (< 990 nmol/L) e di colesterolo non-HDL (< 110 mg/dl), rispettivamente. Dopo 6 settimane di trattamento le percentuali sono sostanzialmente aumentate: i livelli target di colesterolo LDL sono stati raggiunti dal 51,4% dei soggetti trattati con dosaggio doppio, dal 72,2% dei trattati con rosuvastatina 10 mg e dal 75,2% dei trattati con ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg. Le percentuali di raggiungimento del target di particelle LDL sono state di 54,1%, 57% e 62,4% per dosaggio doppio, rosuvastatina 10 mg e ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, rispettivamente. Per il colesterolo non-LDL tali percentuali sono state del 62,2%, 57% e 64,7% per dosaggio doppio, rosuvastatina 10 mg e ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, rispettivamente.

Livelli target più stringenti di colesterolo LDL (< 70 mg/dl) sono stati ottenuti solo dallo 0,6% dei soggetti trattati con la dose iniziale di statina. Nei 3 gruppi di trattamento le percentuali osservate sono state, invece: 24,3%, 42,4% e 52,6% per dosaggio doppio, rosuvastatina 10 mg e ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, rispettivamente.

Livelli target più stringenti di particelle LDL (< 770 nmol/L) sono stati riportati nell'11,2% dei soggetti trattati con la dose iniziale di statina. Nei 3 gruppi di trattamento le percentuali osservate sono state, invece: 18,9%, 25,8% e 27,1% per dosaggio doppio, rosuvastatina 10 mg e ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, rispettivamente.

Livelli target più stringenti di colesterolo non-HDL (< 90 mg/dl) sono stati ottenuti nell'1,7% dei soggetti alla dose iniziale di statina e dal 17,6%, 29,8% e 41,1% dei soggetti trattati con dosaggio doppio, rosuvastatina 10 mg e ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, rispettivamente.

Nei pazienti diabetici con dislipidemia e malattia cardiovascolare sintomatica, il passaggio da una dose iniziale di statina singola (simvastatina 20 mg/die o atorvastatina 10 mg/die) ad una combinazione di ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, determina un miglioramento del profilo delle sottoclassi di lipoproteine e dell'attività della Lp-LPA₂ maggiore rispetto ad un raddoppio della dose di statina e confrontabile con la terapia con rosuvastatina 10 mg.

Ci sono alcuni limiti segnalati: i campioni utilizzati sono stati quelli raccolti durante una sperimentazione e non sono stati selezionati in modo casuale. Tuttavia, le caratteristiche al basale erano generalmente simili per i gruppi di trattamento indicando che non erano presenti bias di selezione, e l'effetto del trattamento sui lipidi è stato paragonabile a quello osservato nello studio originale. Inoltre, gli effetti del trattamento osservati in questo studio erano limitati ad una durata di 6 settimane, e quindi, non sono noti gli effetti a lungo termine. Infine, lo studio ha coinvolto pazienti diabetici di entrambi i tipi 1 e 2, e pertanto, non è possibile attribuire la rilevanza di questi risultati per ciascuna tipologia di malattia.

Parole chiave: ezetimibe, statine, diabete mellito, analisi post-hoc

Conflitto di interesse: diversi autori dello studio hanno ricevuto supporti e grant dalla Merck Sharp & Dohme.

Riferimento bibliografico

Le, NA. et al Effect of Switching From Statin Monotherapy to Ezetimibe/Simvastatin Combination Therapy Compared With Other Intensified Lipid-Lowering Strategies on Lipoprotein Subclasses in Diabetic Patients With Symptomatic Cardiovascular Disease J Am Heart Assoc. 2015;4: e001675.

Studio randomizzato placebo-controllato sulla sospensione degli inibitori della colinesterasi in pazienti istituzionalizzati con moderata e severa malattia di Alzheimer*A cura del Dott. Luca Gallelli*

La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più diffusa di demenza, che si verifica nel 5% - 7% degli individui di età > di 60 anni. I trattamenti approvati per i pazienti con AD media e moderata sono rappresentati dagli inibitori delle acetilcolinesterasi come donepezil, rivastigmina, e galantamina, e dalla memantina un antagonista dei recettori dell'N-metil-D-aspartato. Numerose linee guida hanno proposto il trattamento con inibitori della colinesterasi per tutte le fasi di AD, suggerendone la interruzione in presenza di eventi avversi o di scarso beneficio clinico. Malgrado ciò non è stato ad oggi effettuato alcuno studio clinico volto a valutare l'effetto della discontinuazione degli inibitori della colinesterasi in pazienti con malattia di Alzheimer.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'effetto della sospensione degli inibitori della colinesterasi in pazienti con moderata e severa malattia di Alzheimer.

I criteri di inclusione comprendevano:

Età > 55 anni, presenza di demenza di Alzheimer moderata grave e con punteggio <15 al Mini-Mental State, trattamento con donepezil, galantamina, or rivastigmina (orale) da almeno 2 anni e con dose stabile da almeno 3 mesi prima dell'inizio dello studio. I pazienti con un concomitante trattamento con sostanze psicotrope, dovevano avere una dose stabile da almeno 1 mese prima dell'inizio dello studio

I pazienti sono stati esclusi in presenza di: demenza non Alzheimer, trattamento con rivastigmina transdermica, malattia non controllata capace di interferire con la loro partecipazione allo studio, o difficoltà ad ingerire farmaci per via orale.

Tipo di studio

È stato effettuato uno studio pilota di tipo randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, della durata di 8 settimane. I pazienti arruolati sono stati randomizzati 1: 1 in due gruppi: uno trattato con inibitori delle colinesterasi, in cui i pazienti continuavano i loro farmaci allo stesso dosaggio; uno placebo in cui sospendevano in 2 settimane il loro farmaco e nelle 6 settimane successive assumevano una formulazione placebo identica al loro farmaco

Il follow-up era a tempo 0, 2, 4 e 8 settimane. In particolare il Clinician's Global Impression è stato effettuato alla 4 e 8 settimana, il Clinician's Global Impression of Change (CGI-C)^a alla 4 e 8 settimana. La valutazione cognitiva è stata effettuata al momento dell'arruolamento (T0) e alla 4 e 8 settimana mediante il Mini-Mental State^b e la Severe Impairment Battery^c.

Gli eventi avversi sono stati valutati mediante la Udvalg per Kliniske Undersogelser side effect rating scale^d, mentre la presenza di disturbi dell'umore è stata valutata mediante le seguenti scale: Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home edition (NPI-NH)^e, Cornell Depression Scale^f, Apathy Evaluation Scale (AES)^g, Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)^h, Alzheimer's disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, modificata per AD severa (ADCS-ADL-sev)ⁱ, e la Quality of Life in Late Stage Dementia (QUALID)^l.

Outcomes

La scala CGI-C è stata utilizzata per valutare l'outcome principale di efficacia.

L'outcome secondario è stato rappresentato da sicurezza, efficacia e tollerabilità del trattamento. La sicurezza è stata valutata mediante la registrazione dello sviluppo di eventi avversi. L'efficacia e la tollerabilità è stata determinata dagli outcome cognitivi comportamentali e funzionali. L'outcome cognitivo è stato misurato mediante le scale del mini mental e del Severe Impairment Battery; l'outcome comportamentale è stato valutato mediante le scale NPI-NH (total score), CMAI, e

AES, in cui il valore più alto indicava presenza di disturbi comportamentali, agitazione ed apatia; l'outcome funzionale è stato determinato dal ADCS-ADL-sev in cui a minore punteggio corrisponde una maggiore compromissione funzionale. La qualità della vita è stata misurata con la QUALID; più basso è il punteggio, minore è la qualità della vita.

Sono stati inclusi nello studio 40 pazienti (età media $89,3 \pm 3,5$ anni, mini mental status $8,1 \pm 5,2$; Neuropsychiatric Inventory Nursing Home version total score $21,1 \pm 15,9$, 80% maschi) di questi 19 sono stati inclusi nel gruppo placebo e 21 nel gruppo trattato con inibitori colinesterasi.

Dei 40 pazienti randomizzati, 33 (82,5%) hanno completato lo studio (78,9% nel gruppo placebo, N = 15; 85,7% nel gruppo trattato con inibitori colinesterasi, N = 18); 1 paziente (gruppo placebo) è morto durante lo studio per cause non correlate allo studio; 1 paziente (gruppo inibitori colinesterasi) ha terminato precocemente lo studio a causa dello sviluppo di eventi avversi gravi; 1 paziente (gruppo inibitori colinesterasi) è stato perso al follow-up; 1 paziente (gruppo placebo) ha avuto un grave decadimento cognitivo; 3 pazienti (2 gruppo placebo e 1 gruppo inibitori acetil colinesterasi) hanno avuto un significativo deterioramento comportamentale.

La valutazione dell'outcome primario mediante la scala CGI-C ha dimostrato che non vi era alcuna differenza tra i 2 gruppi. Lo sviluppo di eventi avversi è stato simile nei due gruppi. Non è stata documentata alcuna differenza negli outcome secondari tra i due gruppi. Comunque nel gruppo placebo, lo sviluppo di allucinazioni e deliri ha predetto il peggioramento alla scala CGI-C.

Questi risultati suggeriscono che la sospensione degli inibitori delle colinesterasi è sicura e tollerata nella maggior parte dei pazienti istituzionalizzati affetti da DA moderata a grave. In seguito alla sospensione degli inibitori delle colinesterasi, la presenza di allucinazioni e deliri possono prevedere un deterioramento clinico, suggerendo la necessità di una maggiore cautela.

Parole chiave: demenza di Alzheimer, trattamento farmacologico, interruzione terapia, funzioni cognitive, funzioni comportamentali.

Conflitto di interessi: Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi. Lo studio non è stato sponsorizzato.

Riferimenti bibliografici

Herrmann et al. *A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study of Cholinesterase Inhibitors in Institutionalized Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease.*

J Am Med Dir Assoc. 2015 Oct 5. pii: S1525-8610(15)00558-7. doi: 10.1016/j.jamda.2015.08.019

Note:

^aCGI-C: è una scala a 7 punti (da molto migliorato a molto peggiorato) in cui il clinico valuta le condizioni psichiche globali considerando tre aree: cognitivo comportamentale e funzionale

^bMini-Mental State, è un breve esame dello stato cognitivo generale ampiamente usato nella valutazione della compromissione cognitiva negli anziani. Il test è costituito da 30 domande, che fanno riferimento a sette aree cognitive differenti: orientamento nel tempo, orientamento nello spazio, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio e prassia costruttiva. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 punti: un punteggio ≤ 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve; pari a 25 è considerato borderline e tra 26 a 30 è indice di normalità cognitiva

^cSevere Impairment Battery, è scala di valutazione abilità cognitive di basso livello come attenzione, orientamento, linguaggio, memoria, abilità visuospatiali, costruzione. Inoltre, sono comprese brevi valutazioni di prassia, interazione sociale e orientamento al nome. E' costituita da 50 domande, le risposte possono avere un punteggio di errato/non autonomo: =0, parzialmente giusto/parzialmente autonomo=1 esatto/autonomo=2

^dUdvalg for Kliniske Undersogelser side effect rating scale: è una scala di valutazione degli eventi avversi correlate a farmaci psichi atropi; valuta 48 sintomi in 4 categorie: psichici autonomi, neurologici, ed altri; vengono valutate la gravità dei sintomi, la causalità percepita ed il grado di disabilità

^eNeuropsychiatric Inventory-Nursing Home edition (NPI-NH), è una scala che valuta le variazioni del comportamento del paziente dal momento della demenza. Esplora 12 items: allucinazioni, delusione, agitazione, disforia/depressione, ansia, irritabilità, disinibizione, euforia, apatia, comportamento motorio

aberrante, sonno e variazioni dell'appetito. Le domande sono poste dal medico al caregiver e le risposte hanno un punteggio da 0 a 5 dove 0 è assente e 5 molto presente/grave. Maggiore è il punteggio ottenuto maggiore sarà la gravità della patologia.

^f*Cornell Depression Scale*, è una scala di 19 item che devono essere valutati sulla base dell'osservazione escludendo, perciò, i sintomi che non possono essere osservati direttamente. Vengono presi in considerazione 5 ambiti del disturbo dell'umore: segni correlati all'umore, disturbi comportamentali, segni fisici, funzioni cicliche e disturbi ideativi. L'intervista, che deve essere fatta dal clinico, non soltanto al paziente, ma anche a chi lo assiste, prende in considerazione la sintomatologia nel corso della settimana precedente.

Gli item sono valutati su di una scala a 3 livelli, da 0 = assente a 2 = grave. Un punteggio superiore a 10 indica un probabile depressione maggiore, e un punteggio superiore a 18 indica una depressione maggiore definitiva

^gApathy Evaluation Scale (AES), è una scala a 18 punti disegnata per fornire misure globali di apatia negli adulti e negli anziani, è la miglior scala per la misura dell'apatia in pazienti con AD. Il rilevamento di apatia dipende dal cambiamento specifico in 3 aree: comportamentale, cognitiva ed emotiva.

^hCohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), è una scala a 29-item che valuta l'agitazione. Le persone vengono classificate da un medico relativamente alla frequenza con cui essi manifestano un comportamento fisicamente aggressivo, fisicamente non aggressivo e verbalmente agitato

ⁱAlzheimer's disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, modificata per AD severa (ADCS-ADL-sev), è un questionario di 23 domande che vengono poste dal medico al caregiver. Il punteggio va da 0 a 78 e tale questionario è usato per valutare le attività della vita quotidiana e le attività strumentali della vita quotidiana, cioè prestazioni funzionali, della malattia di Alzheimer (AD).

^lQuality of Life in Late Stage Dementia (QUALID): è un questionario di domande cui ciascuna risposta ha un punteggio da 1 a 5. Il punteggio finale ottenibile va da 11 a 55 dove 11 rappresenta la migliore qualità della vita.

Utilizzo domiciliare di cellule beta artificiali per il diabete di tipo 1

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La terapia standard per il diabete di tipo 1 (T1D, type 1 diabetes) prevede l'utilizzo intensivo di insulina, nonostante il rischio di ipoglicemia limiti il successo terapeutico in pazienti di tutte le categorie d'età. L'ipoglicemia è comune nei pazienti con T1D ed influisce sulla qualità della vita e sul benessere psicologico, potendo causare anche attacchi epilettici in bambini ed adolescenti, specie nelle ore notturne. L'utilizzo di sensori per il monitoraggio continuo dei livelli di glicemia potrebbe favorire il controllo glicemico, connettendo i sensori a sistemi di rilascio di insulina che possono essere bloccati in caso di livelli percepiti di glucosio troppo bassi, riducendo il rischio di ipoglicemia. Questo concetto di rilascio insulinico responsivo ai livelli di glicemia viene proposto con l'utilizzo di sistemi closed-loop denominati anche cellula beta artificiale. La cellula beta artificiale differisce dai sistemi convenzionali di pompe insuliniche o dai sistemi con sospensione di rilascio a soglie stabilite di glicemia in quanto usa un algoritmo di controllo che regola in tempo reale ed autonomamente il rilascio dell'ormone tramite un sensore di glucosio.

Dopo che numerosi studi ne hanno dimostrato la validità attraverso rigorosi controlli laboratoristici e clinici, i sistemi di rilascio di insulina closed-loop sono stati valutati durante l'utilizzo nella pratica ambulatoriale attraverso un monitoraggio effettuato da lontano e supervisione da parte di personale esterno. Gli esiti della suddetta valutazione hanno mostrato miglioramenti nel controllo del glucosio e ridotto rischio di ipoglicemia. Ciononostante, i pazienti adulti sono stati monitorati in ambiente domiciliare solo per 1 settimana di utilizzo giornaliero e notturno, mentre pazienti adolescenti sono stati monitorati per un periodo di utilizzo notturno del dispositivo pari a 3-6 settimane. Sarebbe necessario uno studio in setting domiciliare mirato a valutare la popolazione pediatrica, includendo bambini di età inferiore ai 12 anni.

Questo lavoro ha descritto i risultati di due studi multicentrici di 12 settimane sull'utilizzo di

sistemi di sensori di glicemia e pompe insuliniche "closed-loop" (cellule beta artificiali) per migliorare il controllo della glicemia e ridurre il rischio di ipoglicemia in adulti, adolescenti e bambini.

I pazienti arruolati avevano diagnosi di T1D secondo la definizione della World Health Organization ed erano in terapia con pompa insulinica per almeno 6 mesi. Sono stati reclutati adulti con più di 18 anni e livelli di emoglobina glicata compresi tra 7.5% e 10% e bambini o adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni con livelli di emoglobina glicata inferiore al 10%.

Gli studi sono stati valutati ed approvati da comitati etici indipendenti e dalle autorità regolatorie degli stati dove sono stati reclutati i pazienti. Prima di essere trattati i pazienti hanno firmato il consenso informato o lasciato il loro assenso per iscritto in base all'età. Gli aspetti di sicurezza sono stati supervisionati da un comitato di monitoraggio dati e sicurezza indipendente. L' Abbott Diabetes Care ha fornito i dispositivi per il monitoraggio del glucosio, mentre gli hardware e software necessari per il caricamento dei dati sono stati forniti dai Diasend. Queste due aziende non hanno influito sull'analisi dei dati o sulla scrittura del manoscritto finale.

Entrambi gli studi sono stati in aperto, multicentrici, crossover, randomizzati e controllati. Tutti i partecipanti sono stati assegnati a ricevere prima 12 settimane di controllo glicemico con il sistema a cellula beta artificiale (trattati) e poi altre 12 settimane con terapia basata su pompa insulinica aumentata da sensore (controllo) per 12 settimane o viceversa.

La descrizione precisa del protocollo degli studi è disponibile su ClinicalTrials.gov (NCT01961622 e NCT01778348) o come materiale supplementare sul sito internet del NEJM.

Sono state usate pompe insuline e dispositivi di controllo continuo della glicemia identici nelle due fasi dello studio. I due periodi d'intervento terapeutico sono stati separati da un periodo di wash out (4-6 settimane negli adulti e 3-4 nei bambini o adolescenti).

I partecipanti non sono stati monitorati o supervisionati da specialisti in remoto nel corso dello studio, ed hanno effettuato tutte le loro comuni attività giornaliere, seguendo una dieta libera.

Durante il periodo di trattamento, i partecipanti hanno usato il sistema closed-loop di giorno e notte a casa, a lavoro o durante le vacanze, calcolando la dose di insulina prandiale basandosi sui quantitativi di carboidrati previsti nei pasti e la misurazione di glicemia dallo stick.

I bambini e gli adolescenti hanno invece utilizzato il sistema di beta cellula artificiale nella notte, dopo il pasto serale e discontinuandolo prima della colazione.

In entrambi gli studi è stato utilizzato un identico sistema ad adattamento individuale di rilascio di insulina basato su un algoritmo di controllo glicemico calcolato ogni 12 minuti che spedisce via wireless i dati automaticamente alla pompa insulinica. L'algoritmo di controllo è stato calcolato basato sulla dose giornaliera richiesta d'insulina ed il peso dei pazienti. Negli adulti il sistema closed-loop è stato affiancato dalla somministrazione d'insulina prandiale usando il calcolo standard del bolo insulinico.

L'obiettivo primario degli studi era il mantenimento dei livelli di glicemia in valori prestabiliti durante tutta la giornata per gli adulti (70-180 mg/dl) e durante la notte per bambini o adolescenti (70-145 mg/dl) nel corso delle 12 settimane di terapia.

Gli obiettivi secondari erano la valutazione dei livelli d'insulina rilasciati, di emoglobina glicata, la glicemia media valutata dal sensore, la variabilità della glicemia e il tempo di controllo dei livelli di glicemia nei limiti sopracitati.

Le analisi statistiche sono state condotte secondo l'intention-to-treat basandosi su un modello a regressione dei minimi quadrati su misure ripetute e sono state considerate differenze significative valori di p inferiori a 0.05 usando test a due code e successive analisi di sensitività di conferma.

Su 75 pazienti selezionati, 58 sono stati randomizzati. Tutti i partecipanti avevano il peptide-C minore di 33 pmol/l all'analisi iniziale, eccetto 4 bambini o adolescenti. Quattro adulti avevano complicazioni stabili microvascolari, mentre nessuno presentava complicazioni macrovascolari.

L'emoglobina glicata è stata nel range target maggiormente nel gruppo trattato con il sistema closed-loop ($p < 0.001$). La glicemia media è stata inferiore nel gruppo trattato ($p < 0.001$) giorno e notte, così come il tempo sopra il livello target ($p < 0.001$).

Sono stati ridotti gli episodi di ipoglicemia in cui il glucosio ha raggiunto livelli inferiori a 70 mg/dl o a 50 mg/dl ($p = 0.02$ e $p < 0.001$, rispettivamente).

Il periodo di ipoglicemia misurato come area sotto la curva, quando il sensore del glucosio era inferiore a 63 mg/dl, è risultato significativamente più basso del 39% negli adulti e 24.7% nei

bambini o adolescenti ($p < 0.001$ per entrambe le coorti) nel gruppo trattato.

Anche la variabilità dei livelli di glicemia percepiti dal sensore, valutati come deviazione standard o variabilità tra giorni differenti, è stata più bassa nel gruppo trattato con il sistema closed-loop sia di giorno che di notte.

Nel periodo di intervento il glucosio è stato per più tempo nei valori prestabiliti, con minore livello di glicemia notturna ed emoglobina glicata, senza richiedere maggiore utilizzo di insulina ($p = 0.57$). I livelli maggiori basali di insulina rilasciati nel gruppo trattato con cellule beta artificiali ($p < 0.001$) sono stati compensati da minori necessità di boli insulinici ($p = 0.002$), probabilmente per la glicemia inferiore media.

Il sistema di rilascio a closed-loop è stato utilizzato in media per 20.2 ore al giorno, mentre il sensore di glicemia per 22.7 ore nel gruppo trattato e 22.9 ore nel gruppo controllo.

Complessivamente la gestione della glicemia è stata migliore sia nelle fasi diurne che in quelle notturne con minori periodi di ipoglicemia (50 mg/dl) nel sistema a closed-loop ($p = 0.02$).

Nello studio includente bambini o adolescenti si è osservata minore variabilità della glicemia nei periodi notturni, con livelli di glucosio inferiori nel periodo trattato con il sistema a closed-loop, senza necessità di usare una dose maggiore complessiva di insulina ($p = 0.11$). Nel corso delle 24 ore si è osservata una riduzione della glicemia media ($p = 0.01$) ed un aumento del periodo di glicemia nei valori prestabiliti ($p < 0.001$). Sono allo stesso tempo stati ridotti gli episodi di ipoglicemia ($p = 0.05$) e la loro durata del 42% ($p = 0.03$).

Il sistema di rilascio a closed-loop è stato utilizzato in media per 9.3 ore durante le notti, mentre il sensore di glicemia per 22.1 ore nel gruppo trattato e 20.3 ore nel gruppo controllo.

Si è verificato un episodio di ipoglicemia severa nel gruppo di adulti nella fase di trattamento quando il sistema closed-loop non era attivo per scarsa connettività col sensore dovuta ai livelli bassi di batteria.

Un adolescente ha avuto due episodi di ipoglicemia severa associati a convulsioni nel periodo di trattamento che hanno richiesto assistenza senza però portare al ricovero ospedaliero. In entrambi questi episodi il sistema non era attivo o perché spento o per mancanza di connettività tra pompa e sensore.

In entrambi i pazienti la crisi ipoglicemica non è risultata in sequele cliniche rilevanti ed è stata pienamente recuperata.

Tra i pazienti con diabete di tipo 1, l'utilizzo di pompe insuliniche associate a sensori di glicemia "closed-loop" per 12 settimane ha migliorato il controllo glicemico e ridotto i rischi di ipoglicemia rispetto alla terapia con pompe insuliniche controllate da sensore. Nei pazienti adulti sono stati osservati minori livelli di emoglobina glicata.

L'uso intensivo d'insulina nei pazienti con diabete di tipo 1 è limitato dai rischi di episodi di ipoglicemia.

I sistemi a controllo soglia di rilascio insulinico e a sospensione in caso di previsto basso livello glicemico riducono il rischio di ipoglicemia, ma non sono disegnati per aumentare il rilascio di insulina o per diminuire il rischio di iperglicemia. I vantaggi di un sistema a cellula beta artificiale sta nella capacità di riposta modulata e graduale dell'insulina ai livelli di glicemia, migliorando il tempo passato nei valori prestabiliti di glicemia, diminuendo la glicemia media senza aumentare il rischio d'ipoglicemia.

Inoltre, negli studi descritti sono stati notati migliori livelli di emoglobina glicata con l'utilizzo di cellula beta artificiale rispetto anche al periodo di run-in di terapia con pompa insulinica a dose aggiustata appropriatamente. Il controllo dei livelli di glucosio è risultato migliorato nel corso della terapia nonostante la grossa variabilità tra giorni differenti e non sono stati notati oscillazioni differenti nelle 12 settimane, confermando la validità del sistema algoritmico nel rapido adattamento da giorno a giorno.

La qualità degli studi descritti è rafforzata dalla loro natura multicentrica, multinazionale, randomizzata, dalla presenza del periodo di controllo crociato (crossover), la mancanza di supervisione o controllo in remoto e la possibilità d'utilizzo del dispositivo in tutte le situazioni della vita quotidiana. Inoltre l'aderenza all'utilizzo dei sensori di glicemia è stata alta in entrambi gli studi. Inoltre il seguente studio ha esteso e confermato alla corte pediatrica i risultati ottenuti in precedenza in adulti ed adolescenti.

Altri trial clinici hanno dimostrato che l'utilizzo ambulatoriale di sistemi closed-loop a rilascio di due ormoni (insulina e glucagone) per 5 giorni riduca la glicemia ed il rischio di ipoglicemia

negli adulti, ma non negli adolescenti. In un altro studio, gli stessi sistemi bi-ormonali hanno mostrato ridotti rischi di ipoglicemia in bambini ed adolescenti, ma sono attualmente limitati dalla necessità di ricostituire il glucagone giornalmente e dall'utilizzo obbligatorio di una pompa secondaria per il rilascio del glucagone.

Parole chiave: controllo glicemico closed-loop, diabete di tipo 1, pompa insulinica, studio clinico randomizzato e controllato.

Conflitto di interessi: Questo studio è stato supportato dai fondi per la ricerca JDRF (22-2011-668) e dal Seventh Framework Program dell'Unione Europea (ICT FP7- 247138), con supporti addizionali per il lavoro sul pancreas artificiale dal National Institute for Health Research Cambridge Biomedical Research Centre and Wellcome Strategic Award (100574/Z/12/Z). Gli autori dichiarano numerosi potenziali conflitti di interesse, segnalati estesamente nella versione full text online dell'articolo.

Riferimenti bibliografici:

Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska ME, Acerini CL, Dellweg S, Benesch C, Heinemann L, Mader JK, Holzer M, Kojzar H, Exall J, Yong J, Pichierrri J, Barnard KD, Kollman C, Cheng P, Hindmarsh PC, Campbell FM, Arnolds S, Pieber TR, Evans ML, Dunger DB, Hovorka R; APCam Consortium and AP@home Consortium.

Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes.

N Engl J Med. 2015 Sep 17.

Impatto del trattamento con inibitori di pompa sul sanguinamento gastrointestinale associato all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei in pazienti dopo infarto del miocardio che assumono antitrombotici: studio nazionale

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

I trattamenti antitrombotici sono ampiamente utilizzati in pazienti dopo infarto del miocardio per ridurre il rischio tromboembolico, ma al costo di un incremento del rischio di sanguinamento. L'emorragia gastrointestinale è la più comune seria complicazione emorragica associata al trattamento antitrombotico. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono analgesici efficaci e ampiamente utilizzati. Particolare attenzione deve essere posta sulla loro sicurezza gastrointestinale. Essi hanno dimostrato di avere un rischio indipendente sostanziale di emorragie in pazienti affetti da patologie cardiovascolari, quando prescritti insieme con antitrombotici, anche con un uso a breve termine (<14 giorni). Studi randomizzati controllati hanno riportato che gli inibitori della pompa protonica (PPI) riducono i tassi di recidiva di sanguinamento gastrointestinale in pazienti trattati con antitrombotici. Tuttavia, il potenziale beneficio dell'uso di PPI utilizzati con la terapia combinata antitrombotica/FANS in pazienti post-infarto miocardico rispetto al rischio gastrointestinale non è noto.

Obiettivo dello studio è stato studiare l'effetto di una terapia con PPI sul rischio di sanguinamento in pazienti danesi dopo infarto del miocardio che hanno assunto farmaci antitrombotici e che erano anche in trattamento con FANS.

I dati sono stati raccolti dal registro nazionale danese dei pazienti, il quale utilizza l'ICD-10 (classificazione internazionale delle malattie, decima revisione) per classificare gli accessi in ospedale. Ciascun accesso in ospedale è stato registrato con una diagnosi principale di dimissione e una o più diagnosi supplementari se appropriate. Sono state ottenute le cause di morte primarie, secondarie o che hanno contribuito al decesso che sono state registrate dai medici nel Registro Nazionale delle cause di morte. Il Registro Nazionale contiene, inoltre, le informazioni relative alla data di dispensazione dei farmaci, alle quantità dispensate e alle formulazioni di tutti i farmaci dispensati dalle farmacie danesi. Sono stati identificati tutti i pazienti di 30 anni di età o superiore nel Registro Nazionale dei pazienti tra il 1997 e il 2011 che presentavano una diagnosi primaria di infarto acuto del miocardico (codice ICD-10 I21 a I22), che avevano ricevuto antitrombotici, e che erano sopravvissuti almeno 30 giorni dalla dimissione (data di inclusione). La restrizione a 30 giorni aveva definito un periodo di quarantena. Il periodo di follow-up è iniziato dopo il periodo di quarantena di 30 giorni per

ridurre al minimo il rischio di bias. Per evitare i bias di selezione, è stato utilizzato un nuovo disegno, escludendo i pazienti che avevano avuto una prescrizione di FANS durante il periodo di quarantena (n = 5711). I pazienti sono stati seguiti fino a quando uno dei seguenti eventi (che non si erano mai verificati prima): evento d'interesse, emigrazione, morte, o fine del periodo di studio (31 dicembre 2011). La diagnosi di infarto del miocardico è stata convalidata con una specificità superiore al 90%. Sono state utilizzate le prescrizioni di aspirina o clopidogrel per caratterizzare i pazienti a ricevere o una monoterapia con un antitrombotico (aspirina o clopidogrel) o una terapia doppia. Sono stati esclusi i pazienti post-infartuati che non hanno ricevuto alcun antitrombotico (n=15353) o un anticoagulante orale da solo (n=1440). È stato calcolato il periodo di esposizione a FANS e PPI per ciascun paziente attraverso una stima della dose giornaliera confrontata alla dose cumulativa e al tempo di prescrizioni consecutive del farmaco in studio. Se per ciascun soggetto è stata registrata una sola prescrizione, è stato usato un dosaggio standard, definito come il minimo dosaggio raccomandato, per stimare la dose giornaliera. Per la maggior parte dei pazienti i regimi di trattamento sono cambiati durante il periodo in studio, l'uso di FANS e PPI è stato valutato nell'analisi come esposizioni variabili nel tempo per cui i pazienti hanno cambiato gruppo in relazione alla prestazione dichiarata. L'outcome primario di sanguinamento gastrointestinale è stato definito quale ricovero ospedaliero per decesso da sanguinamento da ulcera gastrointestinale, ematemesi, melena o sanguinamenti gastrointestinale non specificati sia nel registro nazionale di cause di morte sia in quello dei pazienti. Il verificarsi o il tipo di sanguinamento registrati nel database dell'ospedale ha mostrato un valore predittivo positivo dell'89-99%. Un totale di 128751 pazienti sono stati ricoverati per prima insorgenza di infarto del miocardio nel periodo 1997-2011, di questi, 82955 pazienti (64,4%) hanno assunto una monoterapia o una terapia duale con antitrombotici. Le caratteristiche di base sono state: età media 67,4 anni, 64% maschi e 6,6% con una storia di precedente sanguinamento gastrointestinale. Un totale di 35233 (42,5%) pazienti aveva una o più prescrizioni di FANS dopo la dimissione; 37711 pazienti (45,5%) hanno ricevuto un PPI, e 10613 (12,8%) avevano assunto FANS e PPI. La percentuale di pazienti che ha ricevuto un PPI l'anno successivo al primo infarto del miocardio, è aumentata dal 15% nel 1997 al 37% nel 2010. La percentuale di pazienti che ha ricevuto dei FANS ha avuto un picco del 20% nel 2002 e successivamente è diminuito, mentre la percentuale di pazienti che ha ricevuto un PPI in concomitanza a un FANS è aumentata da inferiore al 10% a più del 30% nel 2010. Sono stati identificati 3229 eventi di sanguinamento gastrointestinale, 282 (8,7%) dei quali mortali. Un totale di 327 eventi sono stati registrati durante il trattamento con FANS. Il tasso d'incidenza globale è stato di 0,8 (95% intervallo di confidenza (CI) da 0,7 a 0,8) eventi per 100 anni-persona. Il tasso d'incidenza di sanguinamento gastrointestinale in pazienti in trattamento con FANS è stato 2,1 (1,8-2,4) eventi per 100 anni-persona senza trattamento concomitante con PPI e 1,8 (1,4-2,4) in trattamento corrente con PPI. Dopo aggiustamenti multivariati per le differenze di base, l'uso di PPI in concomitanza a una terapia combinata con antitrombotici e FANS, è stato associato a un rischio significativamente basso di sanguinamento gastrointestinale (hazard ratio 0,72; IC 95% CI 0,54-0,95) rispetto al trattamento senza concomitante PPI. Rispetto a una terapia combinata con antitrombotici e FANS (senza concomitante PPI), l'assunzione solo di antitrombotici (senza FANS o PPI) o antitrombotici con trattamento concomitante di PPI (senza FANS) è stata per ciascuno associata a un rischio più basso di sanguinamento gastrointestinale. Il rischio di sanguinamento associato a una terapia concomitante con PPI e FANS è stato simile per ciascun regime antitrombotico. L'assunzione di PPI in concomitanza con FANS e la doppia terapia antitrombotica è associata a una riduzione del sanguinamento gastrointestinale [tasso d'incidenza 2,5 (1,3-4,8) eventi per 100 anni-persona] rispetto a FANS e duplice terapia antitrombotica senza concomitanti PPI [5,2 (3,9 a 6,8), eventi per 100 anni-persona] (hazard ratio 0,41, 0,20-0,84). PPI individualmente sono stati associati a riduzione del rischio di sanguinamento. Per i FANS individualmente gli hazard ratio per il sanguinamento sono stati inferiori sia con l'uso concomitante di PPI che senza, ma non significativamente così forti a causa del piccolo numero di eventi. Il limite principale di questo studio è stato il suo disegno osservazionale non randomizzato. Inoltre, non ci sono informazioni sulla possibilità che i pazienti abbiano interrotto il trattamento con antitrombotici quando hanno assunto FANS. Non è poi possibile escludere fattori confondenti non misurati, anche se è noto che se presenti nel 20% della coorte di pazienti trattati con FANS, questo avrebbe dovuto aumentare il rischio da 1,8 a 3,5 per spiegare l'aumento del rischio osservato. Ulteriore limite dello studio è

l'assenza d'informazioni circa l'indicazione al trattamento con FANS ma questo probabilmente perché i FANS non sono comunemente utilizzati per le patologie cardiache ischemiche. Alcuni pazienti trattati con i farmaci in studio assumevano già il farmaco prima dell'inclusione nello studio e questo ha potuto creare confusione, tuttavia, quando tali pazienti sono stati esclusi dall'analisi, i risultati sono rimasti gli stessi. Infine, diverse stime sull'utilità dell'uso concomitante di PPI e FANS sul sanguinamento gastrointestinale non sono state significative ma questo è dovuto principalmente al basso numero di eventi verificatisi.

Questo studio basato su una reale coorte di pazienti post-infartuati in trattamento con antitrombotici suggerisce che l'uso di PPI diminuisce il rischio di sanguinamento gastrointestinale associato all'uso di FANS, indipendentemente dal tipo di FANS o PPI prescritto. Di conseguenza, dovrebbe essere considerata una prescrizione di PPI in pazienti dopo infarto del miocardio in cui il trattamento con FANS non può essere evitato.

Conflitto di interesse: Alcuni hanno ricevuto un grant dal Danish Council of Independent Research e/o sono stati supportati dalla Novo Nordisk Foundation.

Parole chiave: PPI, FANS, antitrombotici, infarto del miocardio, emorragie gastrointestinali.

Riferimenti bibliografici:

Schjerning Olsen AM et al. Impact of proton pump inhibitor treatment on gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use among post-myocardial infarction patients taking antithrombotics: nationwide study. *BMJ*. 2015 Oct 19;351:h5096. doi: 10.1136/bmj.h5096.

Sicurezza, tollerabilità e uso appropriato del nintedanib nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica

A cura del Prof Domenico Motola

La fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) è una polmonite interstiziale fibrosante, progressiva che si manifesta principalmente negli anziani ed è caratterizzata da dispnea e perdita della funzionalità polmonare. I pazienti affetti da questa patologia presentano una qualità di vita compromessa e una scarsa tolleranza all'esercizio fisico. La sopravvivenza media dalla diagnosi di IPF è di 2-3 anni. Ad oggi è riconosciuto il ruolo delle tirosin kinesi nella patogenesi della fibrosi polmonare. Il nintedanib è un inibitore intracellulare delle tirosin kinesi, inclusi i recettori per il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Il farmaco è stato sperimentato in numerosi studi clinici di fase II e III tra cui gli studi INPULSIS 1 e 2.

L'obiettivo dello studio è la valutazione della sicurezza e della tollerabilità e modalità di utilizzo del nintedanib sulla base dei dati aggregati dei due studi clinici IMPULSIS 1 e 2.

Disegno dello studio

Gli studi clinici IMPULSIS 1 e 2 sono stati eseguiti in 205 centri in Europa, Asia, Australia e America. Sono stati arruolati pazienti con oltre 40 anni affetti da IPF. I pazienti arruolati sono stati randomizzati in rapporto 3:2 a nintedanib 150 mg due volte al giorno per via orale o placebo per 52 settimane, seguite da 4 settimane di follow-up. È stato consentito di ridurre la dose di farmaco da 150 a 100 mg due volte al giorno in caso di eventi avversi.

End-point

La *compliance* con il farmaco in studio è stata definita come il numero di capsule assunte diviso il numero di capsule che avrebbero dovuto essere assunte nel periodo degli studi clinici. La sicurezza è stata valutata in base a parametri clinici e laboratoristici. Gli eventi avversi da farmaci sono stati classificati secondo la terminologia MedDRA. I pazienti che hanno subito un evento avverso dopo la prima dose di farmaco e fino a 28 giorni dopo l'ultima dose sono stati

inseriti nell'analisi. L'intensità degli eventi avversi è stata classificata come lieve (facilmente tollerata), moderata (disturbo sufficiente a compromettere l'attività usuale) e severa (incapacità a lavorare o ad eseguire l'attività usuale).

Risultati

I pazienti trattati negli studi INPULSIS sono stati 1061, di cui 638 nel braccio con il farmaco in sperimentazione e i restanti col placebo. La durata media di esposizione è stata pari a 10,3 mesi. La compliance con il farmaco in studio è stata del 96,4% e quella relativa al braccio placebo del 96,7%. Una frazione maggiore di pazienti trattati con nintedanib ha subito più di una riduzione di dosaggio rispetto al placebo (27,9% vs 3,8%) e un andamento simile è stato registrato anche per quanto riguarda le interruzioni di trattamento. Il 19,3% dei pazienti esposti a nintedanib rispetto al 13% dei soggetti esposti a placebo ha interrotto prematuramente la terapia per l'occorrenza di un evento avverso. La diarrea è stato l'evento avverso più frequente nel gruppo nintedanib (62,4 vs 18,4%) e nella maggioranza dei casi è stata di intensità lieve o moderata. Nella maggior parte dei casi di diarrea non è stato necessario ridurre la dose di farmaco. Anche nel caso di eventi quali nausea e vomito l'intensità è stata lieve o moderata: la nausea quasi sempre è stata ad esordio precoce mentre il vomito si è manifestato in tutte le fasi dello studio. Per quanto riguarda gli enzimi epatici (ALT, AST) e la bilirubina la percentuale di pazienti con valori normali al basale poi incrementati oltre i limiti normali superiori è stata maggiore nel gruppo trattato con nintedanib rispetto al placebo. Nella grande maggioranza dei casi i valori sono ritornati a livelli normali alla fine del trattamento. Tra gli altri eventi avversi, i sanguinamenti si sono verificati nel 10,3% dei pazienti trattati con nintedanib rispetto al 7,8% del placebo. I sanguinamenti gravi sono occorsi in simile misura nei trattati con nintedanib rispetto a placebo (1,3% vs 1,4%). La perforazione gastrointestinale è stata segnalata in due pazienti esposti a nintedanib e in nessun paziente trattato con placebo. Andamento sovrapponibile per i casi di ipertensione arteriosa, disturbi cardiaci mentre gli eventi cardiaci fatali si sono verificati in 3 pazienti nel gruppo nintedanib e in 6 pazienti nel gruppo placebo. L'infarto miocardico è stato segnalato in 10 pazienti del gruppo nintedanib vs 2 del placebo. Una proporzione più alta di pazienti esposti a nintedanib ha manifestato perdita di peso rispetto al gruppo placebo (9,7% vs 3,5%) con una perdita media di 3,1 vs 1,4 kg. Simile il tasso di infezioni.

Discussione

Gli sperimentatori coinvolti nei trial INPULSIS avevano ricevuto raccomandazioni atte a gestire gli eventi avversi, inclusa la flessibilità del regime di dosaggio e tali raccomandazioni sono utili anche nella pratica clinica. Sebbene i pazienti trattati con nintedanib abbiano ricevuto più riduzioni di dosaggio rispetto al placebo, l'intensità media di dosaggio nei trattati con nintedanib è stata elevata. Una analisi pre-specificata di efficacia riguardante la capacità del farmaci di ridurre il declino della capacità vitale forzata (FVC, volume totale di aria espulsa in un'inspirazione forzata partendo da un'inspirazione massimale) ha dimostrato che le riduzioni del dosaggio non hanno avuto effetti apprezzabili sull'efficacia del farmaco. Come atteso da studi precedenti, gli eventi avversi più frequenti sono stati di natura gastrointestinale con diarrea, nausea, vomito e riduzione dell'appetito, in maggioranza di intensità lieve-moderata. Il trattamento sintomatico della diarrea, come raccomandato negli studi clinici, ha minimizzato la sospensione anticipata del trattamento (4,4% dei pazienti). Il meccanismo alla base dell'elevazione dei parametri epatici e della bilirubina da nintedanib non è al momento conosciuto e si suggerisce pertanto un attento monitoraggio dei pazienti. In ogni caso, tale effetto è reversibile con l'interruzione del trattamento. Il significato clinico della maggior proporzione di pazienti trattati con nintedanib e con infarto miocardico non è chiaro e si rendono necessari ulteriori dati osservazionali.

In conclusione, i dati di sicurezza aggregati dimostrano che lo schema di dosaggio di nintedanib utilizzato nei pazienti con IPF e le raccomandazioni per la gestione degli eventi avversi contribuiscono a minimizzare la necessità di una riduzione di dosaggio. I medici, gli infermieri e i pazienti devono ricevere informazioni chiare su come gestire gli eventi avversi che possono manifestarsi durante il trattamento con nintedanib nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica.

Parole chiave

Nintedanib, fibrosi polmonare, sicurezza, tollerabilità.

Conflitti d'interesse

Gli studi clinici INPULSIS 1 e 2 sono stati finanziati dalla Boehringer Ingelheim. CC, KP e MG sono dipendenti Boehringer Ingelheim. Tutti gli altri autori dichiarano numerosi conflitti di interessi.

Note

Il nintedanib con il nome commerciale di Ofev® per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica è stato autorizzato al commercio in Europa nel gennaio 2015 con lo status di medicinale orfano.

Riferimenti bibliografici:

Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresma M, Lasky JA. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2015 Sep 24;16(1):116. doi: 10.1186/s12931-015-0276-5.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Prof Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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