



Newsletter numero 217 dell' 01.09.2017

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

- Nessuna associazione tra l'uso di inibitori di pompa e rischio di malattia di Alzheimer
- Effetto dello switch di antidepressivi rispetto all'aumento della dose sulla remissione di pazienti con depressione maggiore non rispondenti al trattamento con antidepressivi. Lo studio clinico VAST-D
- Tendenze di trattamento in pazienti con sindrome di sovrapposizione di asma-BPCO in una coorte di BPCO (Broncopneumopatia cronico-ostruttiva): risultati da un'analisi del mondo reale.
- Trattamento di prima-linea nel mondo reale e sopravvivenza globale del carcinoma polmonare non microcitico (NSCLC) senza mutazioni EGFR o riarrangiamenti ALK nel contesto sanitario oncologico degli USA
- Utilizzo del lurasidone per il trattamento dell'irritabilità e della rabbia nel disturbo dello spettro autistico
- Minociclina nel trattamento della sindrome clinicamente isolata della sclerosi multipla: risultati di uno studio clinico
- Medicina tradizionale cinese per il trattamento del morbo di Alzheimer: evidenze cliniche di efficacia e sicurezza ed analisi dei possibili pathways coinvolti

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Implicazioni sulla sicurezza dei dispositivi medici nell'analisi dei dati clinici impiegati dall'agenzia regolatoria americana FDA per l'approvazione dei filler cutanei
- Costo-efficacia del dispositivo per il monitoraggio continuo del glucosio G5 in confronto alla sola autovalutazione del glucosio in persone affette da diabete di Tipo 1: una prospettiva della società canadese

Nessuna associazione tra l'uso di inibitori di pompa e rischio di malattia di Alzheimer

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Alcuni dati in vitro e in vivo sul topo suggeriscono che il lansoprazolo aumenta la produzione di β -amiloide e recentemente gli inibitori di pompa (PPI) sono stati associati con un aumentato rischio di demenza (HR 1,44, 95% CI 1,36-1,52) in uno studio sulla popolazione tedesca (JAMA Neurol 2016; 73:410).

Scopo di questo studio osservazionale denominato MADALZ è stato quello di studiare se gli inibitori di pompa (PPI) sono associati con un aumentato rischio di malattia di Alzheimer, utilizzando dati provenienti dai registri finlandesi.

Lo studio MEDALZ ha considerato tutti gli individui che hanno avuto una diagnosi di malattia di Alzheimer (AD) in Finlandia durante gli anni 2005-2011. Il disegno dello studio è stato del tipo controllo prossimale ("nested-control design") e per ogni caso sono stati considerati 4 soggetti di controllo (N=282858). I dati sono stati estratti dai registri finlandesi attraverso il numero della sicurezza sociale assegnato ad ogni residente. Infatti, in Finlandia tutti i cittadini sono curati gratuitamente dal servizio sanitario nazionale senza distinzione di censo. In questo Paese, per usufruire dei benefici previsti dalla legge nel caso di diagnosi di AD, il paziente deve fare una TAC o una risonanza ed essere valutato da diversi medici incluso un geriatra o un neurologo e la diagnosi è registrata in un registro utilizzato dal presente studio.

Per ciascun caso di AD sono stati considerati fino a 4 controlli che avessero la stessa età, sesso e regione di residenza (distretto ospedaliero). Criterio per includere questi soggetti come controlli è stato quello che non avessero avuto una diagnosi di AD e non avessero assunto farmaci contro la demenza entro 1 anno dalla selezione come controlli. L'accoppiamento tra il paziente AD e i suoi controlli è stato formalmente effettuato il giorno in cui è stata effettuata la diagnosi di AD al paziente (data di arruolamento nello studio).

La valutazione dell'esposizione ai PPI (inclusa la dose) è stata effettuata tramite il registro delle prescrizioni ed è stata valutata a partire dal 1995 fino alla data di arruolamento. In altre analisi, dose e assunzione di PPI sono stati valutati fino a 3 o a 5 anni precedenti la diagnosi ("lag window"). Detto in altri termini, in queste analisi il consumo di PPI nei 3-5 anni precedenti la diagnosi non è stato preso in considerazione. Per valutare la dose assunta giornalmente, gli autori hanno considerato equipotente una dose di 20 mg per rabeprazolo e omeprazolo, 30 mg per esomeprazolo e lansoprazolo e 40 mg per pantoprazolo.

Sono state considerate anche le comorbidità tra cui le patologie cardiovascolari (ipertensione, malattia coronarica, insufficienza, aritmie croniche), diabete, depressione e stroke. Infine, sono stati valutati anche gli altri farmaci assunti dai pazienti e dai controlli.

L'età media dei pazienti è risultata uguale a 80,8 anni (interquartile 76,1-84,9) e, ovviamente, l'età dei controlli è risultata uguale (80,8 anni, interquartile 76,0-84,8). Al contrario, il numero di farmaci assunti e le comorbidità sono apparsi leggermente superiori nei pazienti che nei controlli ($p < 0,0001$) (assunzione di più di 5 farmaci, 48,9% vs 45,8%) (patologie cardiovascolari, 51,2% vs 50,1%; diabete, 13,4% vs 11,4%; depressione, 5,3% vs 3,6%; stroke, 9,7% vs 8,1%).

L'uso di PPI è risultato frequente sia tra i pazienti che tra i controlli. Nell'analisi senza considerare la "lag window" assumevano PPI il 44,1% dei pazienti e il 42,3% dei controlli (OR 1,08; 95% CI 1,06-1,09). Nell'analisi con una "lag window" di 3 anni, assumevano PPI il 32,9% dei pazienti e il 31,8% dei controlli (OR 1,06; 95% CI 1,04-1,07). Nell'analisi con una "lag window" di 5 anni, assumevano PPI il 26,2% dei pazienti e il 24,9% dei controlli (OR 1,07; 95% CI 1,05-1,09). È stata anche effettuata una correzione dei dati sulla base delle comorbidità e del numero di farmaci assunti. In questa analisi le OR si avvicinano molto a 1: nell'analisi senza considerare la "lag window" OR risulta uguale a 1,02 (95% CI 1,00-1,04); nell'analisi con una "lag window" di 3 anni, OR=1,03 (95% CI 1,00-1,05); nell'analisi con una "lag window" di 5 anni, OR=1,05 (95% CI 1,03-1,07). Gli utilizzatori di PPI (sia pazienti che controlli) erano più anziani, più femmine, avevano più frequentemente comorbidità e assumevano più farmaci. Nonostante gli OR siano suggestivi di un aumentato rischio di AD nei consumatori di PPI, la differenza della prevalenza degli utilizzatori era molto piccola (meno del

2% nei 2 gruppi) e nel 95% CI dei dati aggiustati compariva il numero 1,00 nell'analisi senza considerare la "lag window" e nell'analisi con una "lag window" di 3 anni.

Il dato di una mancata associazione tra consumo di PPI e malattia di Alzheimer viene confermata dall'analisi dell'associazione in chi utilizza i PPI per più di 3 anni. Nell'analisi senza considerare la "lag window" assumevano PPI per più di 3 anni il 6,0% dei pazienti e il 6,1% dei controlli (OR 1,00; 95% CI 0,97-1,04, OR aggiustata 0,92; 95% CI 0,90-0,96). Nell'analisi con una "lag window" di 3 anni, assumevano PPI per più di 3 anni il 2,9% dei pazienti e il 2,9% dei controlli (OR 1,02; 95% CI 0,97-1,08, OR aggiustata 0,99; 95% CI 0,94-1,04). Nell'analisi con una "lag window" di 5 anni, assumevano PPI per più di 3 anni il 1,7 dei pazienti e il 1,6 dei controlli (OR 1,04; 95% CI 0,97-1,11, OR aggiustata 0,98; 95% CI 0,92-1,05). Anche nei gruppi meno rappresentati il numero di pazienti analizzati è risultato superiore a 1000, suggerendo che i dati sono solidi.

Le dosi giornaliere di PPI assunte dai pazienti e dai controlli sono state divise in 4 classi, sulla base di un algoritmo: <0,5, 0,5-1, 1-1,5 e >1,5. Gli autori sostengono che non sembra esserci una associazione tra la comparsa di AD e la dose di PPI assunta. In effetti, nell'analisi con una "lag window" di 5 anni assumevano <0,5 PPI l'1,7% dei pazienti e l'1,6% dei controlli (OR 1,09; 95% CI 1,02-1,16, OR aggiustata 1,05; 95% CI 0,98-1,12); assumevano 0,5-1 PPI il 20,0% dei pazienti e il 19,2% dei controlli (OR 1,06; 95% CI 1,04-1,09, OR aggiustata 1,02; 95% CI 1,00-1,05); assumevano 1-1,5 PPI il 4,0% dei pazienti e il 3,7% dei controlli (OR 1,11; 95% CI 1,06-1,16, OR aggiustata 1,06; 95% CI 1,02-1,11); assumevano >1,5 PPI lo 0,5% dei pazienti e lo 0,4% dei controlli (OR 1,09; 95% CI 0,97-1,23, OR aggiustata 1,05; 95% CI 0,93-1,19). D'altra parte, nell'analisi senza una "lag window" assumevano <0,5 PPI il 3,3% dei pazienti e l'3,3% dei controlli (OR 1,04; 95% CI 0,99-1,09, OR aggiustata 0,99; 95% CI 0,95-1,04); assumevano 0,5-1 PPI il 30,7% dei pazienti e il 30,1% dei controlli (OR 1,06; 95% CI 1,04-1,08, OR aggiustata 1,00; 95% CI 0,98-1,02); assumevano 1-1,5 PPI l'8,7% dei pazienti e il 7,9% dei controlli (OR 1,15; 95% CI 1,12-1,19, OR aggiustata 1,08; 95% CI 1,05-1,12); assumevano >1,5 PPI l'1,3% dei pazienti e lo 1,1% dei controlli (OR 1,25; 95% CI 1,16-1,35, OR aggiustata 1,18; 95% CI 1,10-1,27). Anche in queste analisi, il numero di pazienti analizzati è superiore a 1000 anche nei gruppi meno rappresentati.

In una sotto-analisi che ha considerato il consumo dei diversi PPI, nessun PPI è risultato associato in modo significativo alla comparsa di AD, ad eccezione del lansoprazolo associato con rischio leggermente più alto nei modelli in cui si considera la "lag window": nella "lag window" di 3 anni, OR aggiustato è risultato uguale a 1,05 (1,01-1,09) e nella "lag window" di 5 anni, OR aggiustato è risultato uguale a 1,06 (1,02-1,10). Anche il rabeprazolo sembra essere associato ad un aumentato rischio (OR aggiustato uguale a 1,18, 1,06 e 1,03 nei 3 modelli), ma la 95% CI ha oscillazioni troppo elevate (0,91-1,51, 0,82-1,37, 0,81-1,33) a causa del piccolo numero di pazienti che assumono questo farmaco, per cui la OR non è significativa e non si possono trarre conclusioni in merito.

Contrariamente allo studio precedente (JAMA Neurol 2016; 73:410) questo studio non ha trovato una importante correlazione tra l'assunzione di PPI e la comparsa di AD. Mentre non è stata osservata una associazione né alle più alte dosi né all'assunzione perdurante (>3 anni) di PPI, c'è qualche evidenza di una associazione tra AD e un consumo di breve durata (<1 anno) di PPI. Dal momento che gli autori sostengono non vi sia una correlazione dose-risposta, la loro conclusione è che l'associazione tra AD e un consumo di breve durata (<1 anno) di PPI non indica un rapporto di causa-effetto.

Le differenze tra questo e l'altro studio sono numerose. In questo studio la diagnosi di AD doveva essere certificata, mentre nell'altro no. Dunque, nell'altro studio potrebbero essere state considerate demenze non AD (che rappresentano circa il 30-40% delle demenze). Dal momento che il rationale per la potenziale associazione tra PPI e AD è basato su osservazioni relative all'accumulo di β -amiloide favorito dai PPI nei modelli sperimentali, questo studio, effettuato esclusivamente sugli AD, avrebbe dovuto trovare un'associazione ancora più forte tra PPI e AD. Questo studio ha considerato un numero superiore di pazienti rispetto all'altro (70718 vs 29510) e, dunque, anche un maggior numero di soggetti che assumevano PPI. In questo studio è stata ritenuto assunto un PPI che sia stato comprato in farmacia in seguito a prescrizione. Questa assunzione è migliore di quella che considera assunto un farmaco prescritto dal medico, perché elimina il primo problema della mancata aderenza (il mancato acquisto del farmaco). Nell'analisi che considera la "lag window", il problema dei farmaci

assunti senza ricetta non c'è (dal momento che a quel tempo non si potevano acquistare farmaci senza ricetta in Finlandia) e nell'analisi senza "lag window" risulta minimizzato.

Limitazioni dello studio sono l'impossibilità di conoscere se la diagnosi di AD sia stata fatta precocemente o il paziente fosse già in uno stadio più avanzato della malattia quando diagnosticato. Non è stato possibile neanche valutare se il paziente con AD avesse una familiarità per AD. Inoltre, non è stato possibile valutare quanto erano gravi le comorbidità.

In conclusione, l'utilizzo di farmaci inibitori della pompa (PPI) non aumenta in modo rilevante il rischio di ammalare di malattia di Alzheimer. In particolare, l'uso continuativo di PPI e le alte dosi di PPI non mostrano una correlazione dose-risposta.

Conflitti di interesse: lo studio non è stato finanziato da case farmaceutiche. Un autore è membro dell'Advisory Board di tre case farmaceutiche, è stato consulente di numerose case farmaceutiche e ha ricevuto soldi da loro. Un altro autore è membro dell'Advisory Board della Janssen. Alcuni autori hanno fatto parte di studi promossi da case farmaceutiche che hanno finanziato la loro istituzione.

Parole chiave: inibitori di pompa (PPI), malattia di Alzheimer (AD), studio MEDALZ

Riferimenti bibliografici

Taipale H et al. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. American J Gastroenterol, 11 luglio 2017 [Epub ahead of print].

Effetto dello switch di antidepressivi rispetto all'aumento della dose sulla remissione di pazienti con depressione maggiore non rispondenti al trattamento con antidepressivi. Lo studio clinico VAST-D

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La depressione maggiore è un disturbo invalidante che colpisce 16,1 milioni di adulti negli USA; solo un terzo dei pazienti raggiunge la remissione con il primo ciclo di trattamento, mentre i restanti necessitano di un trattamento alternativo. Le linee-guida per questi pazienti raccomandano il passaggio ad un altro antidepressivo o l'aggiunta di un ulteriore farmaco antidepressivo o non al trattamento in corso. Tra questi i più usati sono il passaggio al bupropione o l'aggiunta di bupropione o aripiprazolo. Lo studio STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) ha mostrato che il bupropione ha la stessa efficacia di altri agenti aggiuntivi o di sostituzione, anche se questo non rappresentava l'obiettivo primario dello studio. Diversi studi hanno invece dimostrato l'efficacia dell'aripiprazolo come farmaco in aggiunta, mentre non esistono adeguati studi clinici controllati che confrontino l'efficacia tra i 2 trattamenti o rispetto ad altri antidepressivi.

L'obiettivo di questo studio clinico è stato quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza di 3 strategie terapeutiche comunemente utilizzate per la depressione maggiore: il passaggio a bupropione a rilascio prolungato, aumento della terapia in corso con bupropione a rilascio prolungato o aumento del trattamento in corso con aripiprazolo.

Lo studio VAST-D (Veterans Affairs Augmentation and Switching Treatments for Improving Depression Outcomes) era un trial multicentrico randomizzato, in singolo cieco che ha incluso i pazienti del US Veterans Health Administration (VHA) non rispondenti ad almeno un ciclo di trattamento con antidepressivi. I soggetti avevano un'età ≥ 18 anni, con una diagnosi di depressione maggiore riferita dai loro medici e ulteriormente confermata mediante i criteri del DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) e dal questionario PHQ-9 (questionario a 9-Item con punteggio da 0 a 27: 0 indicata un buono stato di salute; 27 indicata un cattivo stato di salute).

Sono stati inclusi i soggetti che avevano mostrato una risposta sub-ottimale al trattamento con inibitori selettivi del reuptake della serotonina, del reuptake delle serotonina e della noradrenalina o alla mirtazapina alle dosi e durata di trattamento minimi.

La risposta sub-ottimale è stata definita come un punteggio ≥ 16 (che indica depressione grave) nel questionario QIDS-C 16 (16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rated) dopo almeno 6 settimane di trattamento o un punteggio ≥ 11 (depressione moderatamente grave) dopo almeno 8 settimane di trattamento, con le 3 settimane più recenti a una dose stabile "ottimale".

Sono stati esclusi i pazienti che ricevevano un trattamento attuale con bupropione o qualsiasi antipsicotico, con precedente storia di disturbo bipolare, schizofrenia, disturbo schizo-affettivo o altre psicosi, con demenza corrente, disturbo alimentare o disturbo di sequestro, ideazione suicida richiedente un trattamento in ospedale, con condizione medica instabile e che necessitavano di ospedalizzazione psichiatrica immediata. Altri criteri di esclusione erano rappresentati da: dipendenza da sostanze che richiedevano disintossicazione negli ultimi 30 giorni, stato di gravidanza, allattamento o con intenzione di rimanere incinta; coloro che non sono stati in grado o non erano disposti a fornire un consenso informato o hanno rifiutato di partecipare prima della randomizzazione.

I pazienti sono stati randomizzati a 1 dei 3 trattamenti: passaggio a bupropione a rilascio prolungato (gruppo di switch); aumento del trattamento attuale con bupropione a rilascio prolungato (gruppo augment-bupropione); aumento del trattamento attuale con aripiprazolo (gruppo augment-aripiprazolo). Sono stati randomizzati utilizzando uno schema di randomizzazione stratificato (1: 1: 1) all'interno di ciascun centro medico utilizzando uno schema casuale a blocchi. I risultati sono stati valutati da valutatori indipendenti ciechi all'assegnazione del trattamento.

I trattamenti sono stati regolati (titolazione incrociata per il gruppo switch) da dosi standard di 150 mg a 300 / 400 mg al giorno di bupropione a rilascio prolungato, o da 2 mg di aripiprazolo con titolazione a 5, 10 o 15 mg al giorno, fino a quando non veniva osservata una remissione dei sintomi depressivi o gli effetti negativi risultavano intollerabili. Le visite sono state effettuate al basale e alle settimane 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 di trattamento acuto. La fase acuta di trattamento è stata seguita fino a 12 settimane e fino a 36 settimane per il follow-up a più lungo termine. I pazienti che hanno tollerato il trattamento acuto e hanno ottenuto un adeguato beneficio hanno preso parte alla fase di 24 settimane di continuazione per valutare la ricaduta e altri risultati. Un beneficio adeguato è stato definito come il punteggio QIDS-C 16 di 8 o meno a 12 settimane o il punteggio QIDS-C 16 di 9 o 10 con giudizio clinico di adeguato beneficio.

L'outcome primario era la remissione (vicino allo stato asintomatico), definita come punteggio QIDS-C 16 (range, 0-27 con punteggi più alti che indicano sintomi più gravi) di 5 o meno in 2 visite di follow-up consecutive programmate durante il trattamento in acuto. Il questionario QIDS-C 16 è stato somministrato ad ogni visita.

Gli outcome secondari includevano 2 misure di risposta: riduzione del punteggio QIDS-C 16 rispetto al basale del 50% o più, e un miglioramento nel punteggio della scala Clinical Global Impression (CGI) di 2 (molto migliorata) o 1 (molto migliorata) (range 0-7; 0 indica non valutata; 1 indica molto migliorata dopo l'inizio del trattamento, 7 indica molto peggio dall'inizio del trattamento) in qualsiasi visita programmata nella settimana 12. Inoltre è stata effettuata una misura di recidiva: punteggio QIDS-C 16 ≥ 11 durante la fase di continuazione dopo aver ottenuto la remissione nella fase di trattamento acuto.

Ad ogni visita, sono stati richiesti gli effetti negativi del trattamento e sono stati misurati i segni vitali. Un aumento del peso del 7% è stato considerato clinicamente importante. Ogni 12 settimane sono state ottenute valutazioni di laboratorio e indicatori metabolici per il monitoraggio della sicurezza. Gli eventi avversi gravi, riportati allo sponsor come richiesto, sono stati tabulati per 30 giorni dopo la conclusione dello studio.

1522 pazienti randomizzati di età media di 54,4 anni (di cui 1137 (74,7%) hanno completato la fase acuta di trattamento): 511 sono stati assegnati allo switch, 506 al gruppo augment-bupropione e 505 al gruppo augment-aripiprazolo. 1296 (85,2%) soggetti erano di sesso maschile, con una prevalenza di individui di razza bianca.

Il tasso di remissione a 12 settimane è stato del 22,3% (n=114), 26,9 % (N=136) per il gruppo augment-bupropione e 28,9% (n = 146) per il gruppo augment-aripiprazolo. Il gruppo augment-aripiprazolo ha superato il gruppo di switch per quanto riguarda la remissione (rischio relativo [RR]: 1,30; P = 0,02), mentre gli altri confronti di remissione non erano significativi. La risposta è stata maggiore per il gruppo augment-aripiprazolo (74,3%) rispetto al gruppo switch (62,4%; RR: 1,19) o al gruppo augment-bupropione (65,6%; RR: 1,13). Non sono state

osservate differenze di trattamento significative per la ricaduta. L'ansia è stata più frequente nei 2 gruppi soggetti trattati con bupropione (24,3% nel gruppo di switch (n = 124) vs 16,6% nel gruppo augment-aripirazolo (n = 84); e 22,5% nel gruppo augment-bupropione (n = 114)). Sono state riportate 207 reazioni avverse gravi in 165 pazienti (10.8%). Si sono verificati 8 decessi: 3 durante il follow-up e 5 nei 30 giorni dopo il completamento del follow-up (compreso 1 suicidio). Le cause comprendevano suicidio, morte improvvisa, BPCO, embolia polmonare bilaterale, aterosclerosi, infarto del miocardio, tumore al polmone e rabdomiolisi; nessuna causa è stata imputata al trattamento.

Sono stati riportati 4356 eventi avversi non gravi; i più frequenti nel gruppo di switch includevano nausea, irritabilità, e ipomania, mentre ansia, diminuzione dell'appetito, bocca secca e aumento della pressione sono stati riportati più frequentemente sia nel gruppo di switch che nel gruppo augment-bupropione, rispetto al gruppo augment-aripirazolo.

Gli effetti avversi più frequenti nel gruppo aumento di aripirazolo comprendevano sonnolenza, acatisia, aumento di peso e dell'appetito, anomalie nei test di laboratorio.

Alla settimana 12, l'aumento di peso superiore al 7% è risultato più frequente nel gruppo augment-aripirazolo (38/399 pazienti (9,5%), rispetto a 8/347 (2,3%) e 7/369 (1,9%) nei gruppi di switch e augment-bupropione, rispettivamente). Lo stesso risultato è stato osservato nel gruppo che ha continuato il follow-up fino alla settimana 36 (53/210 patients (25.2%), 10/193 (5.2%), e 8/153 (5,2%), nei gruppi augment-aripirazolo, di switch e augment-bupropione, rispettivamente).

L' aumento del trattamento in corso con aripirazolo ha mostrato un aumento significativo ma modesto della remissione dopo 12 settimane rispetto al bupropione, in una popolazione con disturbo depressivo maggiore prevalentemente maschile.

Tra le limitazioni segnalate:

1. Sono stati analizzati solamente un antidepressivo (bupropione) e un antipsicotico (aripirazolo) e questo non permette di generalizzare i risultati;
2. Solo il 74,7% dei pazienti (n=1137) hanno completato la fase acuta di trattamento di 12 settimane, e le differenze tra i gruppi sono risultate modeste numericamente;
3. È possibile che l'abbandono nel gruppo di switch sia stato dovuto alla perdita dei sintomi causata dal precedente trattamento;
4. Lo studio è stato condotto su pazienti del Veteran affair con molti criteri di esclusione. Pertanto la generalizzazione dei risultati ottenuti su una popolazione anziana e prevalentemente maschile potrebbe non essere possibile; tuttavia i risultati sono incoraggianti perché simili a quelli ottenuti dallo studio STAR*D.

Parole chiave: depressione maggiore, bupropione, aripirazolo, studio randomizzato

Conflitto di interesse: alcuni autori sono impiegati o hanno ricevuto grant da case farmaceutiche

Riferimento bibliografico:

Mohamed, S. et al. Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment The VAST-D Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(2):132-145.

Tendenze di trattamento in pazienti con sindrome di sovrapposizione di asma-BPCO in una coorte di BPCO (Broncopneumopatia cronico-ostruttiva): risultati da un'analisi del mondo reale

A cura del Dott. Luca Gallelli

Asma e BPCO sono malattie infiammatorie croniche delle vie aeree con caratteristiche fisiopatologiche differenti. La *overlap syndrome* definita come sindrome da sovrapposizione asma/BPCO (ACOS), è un quadro clinico tipico di pazienti che hanno un quadro clinico misto tra asma e BPCO. Comunque, i pazienti affetti da overlap syndrome hanno sintomi più severi rispetto ai pazienti con asma o con BPCO e presentano anche maggiori riacutizzazioni ed

ospedalizzazioni. Malgrado tale quadro presenti una alta prevalenza, ad oggi non sono disponibili trattamenti farmacologici specifici

Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare il trattamento farmacologico attuato nei pazienti con ACOS,

Sono stati analizzati i dati provenienti da pazienti con asma e BPCO negli Stati Uniti, Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito che hanno partecipato ai programmi specifici per la malattia respiratoria Adelphi 2012 e 2013. I pazienti con ACOS sono stati individuati nella popolazione di pazienti con BPCO. Questi pazienti avevano una diagnosi concomitante di asma, confermata dal medico. I medici hanno completato un modulo per ciascun paziente fornendo informazioni sulle caratteristiche del paziente e delle malattie tra cui il trattamento prescritto.

Criteri di inclusione: età > 18 anni, ospedalizzati per IMA tra il 2008 ed il 2010, e continuamente iscritti nel database assicurativo per almeno 12 mesi (periodo di riferimento). L'iscrizione continua è stata definita come nessun divario di iscrizioni osservato superiore a 45 giorni.

Criteri di esclusione: anamnesi positiva per stroke, attacchi ischemici transitori (TIA), sanguinamenti o uso di anticoagulanti.

Follow-up: i pazienti arruolati sono stati valutati per un anno

End point primario: confrontare il trattamento prescritto ai pazienti con ACOS rispetto a quelli prescritti ai pazienti con solo asma o solo BPCO

End point secondari: valutare se le tendenze di trattamento ai pazienti con ACOS erano associate a caratteristiche cliniche di pazienti e / o tipo medico; confrontare i trattamenti ACOS nei pazienti con asma preesistente rispetto ai pazienti con diagnosi di ACOS.

Obiettivi esplorativi: caratterizzare ulteriormente i pazienti con ACOS e confrontarli con i pazienti con solo BPCO e quelli con solo asma

Sono stati inclusi complessivamente 9.048 pazienti con solo asma (cioè attualmente 12 anni di età), 7.146 pazienti con solo BPCO e 527 pazienti con ACOS. Di questi, 9.042 pazienti con solo asma, 7.119 pazienti con solo BPCO e 523 pazienti con ACOS comportavano la popolazione ammissibile di studio.

I farmaci più comunemente prescritti sono stati i corticosteroidi inalatori associati agli agonisti β_2 a lunga durata (ICS / LABA) + antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) (asma 1,4% e BPCO 32%, ACOS 30%), ICS / LABA (asma 41,5%, BPCO 17%, ACOS 19%) e LAMA (asma 0,4%, BPCO 19%, ACOS 6%). Il trattamento dei pazienti con ACOS era molto simile al trattamento dei pazienti con BPCO. Nei pazienti con ACOS, la terapia di mantenimento con antileucotrieni era prescritta nei pazienti con elevata componente asmatica. Infine, nel 18,2% di pazienti con ACOS non era stato prescritto alcun trattamento con corticosteroidi inalatori.

I pazienti con ACOS hanno avuto un'incidenza significativamente maggiore della malattia da reflusso gastroesofageo, del diabete e dell'obesità e hanno sperimentato maggiori esacerbazioni rispetto ai pazienti con BPCO o asma.

Il presente studio ha dimostrato che la maggior parte dei pazienti con ACOS, ricevono un trattamento simile ai pazienti con BPCO. Il livello dei sintomi e delle esacerbazioni sperimentate da questi pazienti suggerisce la necessità di un trattamento più efficace. L'identificazione e la conoscenza di ACOS è migliorata negli ultimi tempi e sono ora disponibili definizioni e linee guida per aiutare nella gestione dei pazienti affetti. Ulteriori ricerche, tra cui studi clinici ben progettati in gruppi ben definiti di pazienti, sono necessari per migliorare i risultati. Poiché i pazienti con comorbidità sono spesso esclusi dai *trials clinici* sono necessari maggiori studi che coinvolgano pazienti del mondo reale, tenendo conto dei loro profili di comorbidità.

Parole chiave: Asma, BPCO, Overlap Syndrome, studio multicentrico

Conflitto di interessi:

BD lavora per AstraZeneca, mentre MS per Adelphi Real World. Gli autori negano altri conflitti di interesse.

Riferimenti bibliografici

Ding and Smal. Treatment trends in patients with asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort: findings from a real-world survey. *International Journal of COPD* 2017;12 1753-1763.

Trattamento di prima-linea nel mondo reale e sopravvivenza globale del carcinoma polmonare non microcitico (NSCLC) senza mutazioni EGFR o riarrangiamenti ALK nel contesto sanitario oncologico degli USA

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il carcinoma polmonare è la principale causa di morte relata al cancro negli Stati Uniti d'America (US) e nel mondo. Il carcinoma polmonare non microcitico (NSCLC) rappresenta circa l'85% di tutti i carcinomi polmonari. Per circa l'80% dei pazienti, la diagnosi iniziale di carcinoma polmonare e bronchiale avviene quando il tumore si è già diffuso nei linfonodi regionali (22%) o ha metastatizzato (57%); il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con NSCLC e metastasi distali (stadio IV) è <5%. Le indicazioni della terapia sistemica anti-tumorale per il NSCLC allo stadio IV variano in funzione dell'istologia, delle condizioni del paziente e della presenza di mutazioni principalmente a carico del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) insieme con la traslocazione della chinasi ALK. I pazienti candidati per la terapia sistemica sono coloro che hanno diagnosi di NSCLC allo stadio IV senza mutazioni attivanti per EGFR o traslocazione ALK e rappresentano circa l'85 dei casi. Le linee guida per la terapia di prima linea (induzione) prevedono l'utilizzo di una chemioterapia combinata che utilizzi una combinazione di carboplatino o cisplatino. La terapia di mantenimento, in base alle linee guida della Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO), è unicamente proposta a pazienti con malattia stabile o che rispondono alla chemioterapia dopo 4 cicli. Gli attuali schemi di trattamento terapeutico e le concordanti valutazioni di sopravvivenza globale (OS) consentono di interpretare i risultati degli studi clinici e le analisi comparative nella pratica clinica. Tuttavia, ci sono dati limitati per descrivere gli schemi di trattamento e la sopravvivenza per il NSCLC metastatico, che consentano di identificare ed escludere pazienti con mutazioni attive utilizzando dati provenienti dal mondo reale. Le pubblicazioni più recenti hanno analizzato dati ottenuti agli inizi del 2010. Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere la sopravvivenza globale con l'attuale terapia di prima-linea per pazienti con NSCLC allo stadio IV senza aberrazioni EGFR o ALK in una vasta gamma di ambulatori comunitari oncologici degli US.

Scopo di questo studio è stato quello di stabilire uno standard per la cura e la sopravvivenza globale (OS), basato sulla terapia di prima linea prescritta prima dell'introduzione della immunoterapia con inibitori degli "immune checkpoint", per pazienti con carcinoma polmonare non microcitico (NSCLC) privo di mutazioni per EGFR o ALK.

Questo è uno studio osservazionale retrospettivo condotto con l'ausilio di dati sanitari elettronici (EHR) raccolti dal Flatiron Health database che includeva 162 ambulatori medici oncologici in differenti Stati degli US. I pazienti eleggibili per questo studio erano adulti (>18 anni) con nuova diagnosi di NSCLC allo stadio IV dall'1 novembre 2012, al 31 gennaio 2015, con due visite cliniche documentate dal/o dopo il primo gennaio 2013 e successivo inizio della chemioterapia; i pazienti eleggibili erano anche coloro che non avevano ricevuto alcuna terapia anti-tumorale durante i precedenti 6 mesi. L'inizio della terapia era definito come l' "index date" ed i dati dei pazienti erano seguiti fino al 31 luglio 2015 con un follow up di almeno 6 mesi, per ciascun paziente. Pazienti con una mutazione nota di EGFR e/o traslocazione di ALK erano esclusi. I dati dei pazienti erano seguiti fino alla morte, perdita durante il follow-up o alla fine del periodo di studio (31 luglio, 2015). Un totale di 2.014 pazienti con NSCLC allo stadio IV

senza mutazioni di EGFR o aberrazioni di ALK, il 22% con NSCLC squamoso e il 78% con NSCLC non squamoso, aveva iniziato una terapia sistemica anti-tumorale. L'età media era di 67 anni, il 55% erano maschi e l'87% erano fumatori. La chemioterapia di prima linea più comunemente utilizzata (1.714; 85%), era quella basata su regimi combinati di farmaci a base di platino sia per pazienti con NSCLC squamoso (380; 87%) che con NSCLC non squamoso (1334; 85%). La terapia di combinazione con due agenti a base di platino (carboplatino) erano prescritti a circa la metà dei pazienti totali (1.077; 53%). La doppietta a base di carboplatino in combinazione con il bevacizumab erano prescritti a 469 (23%) pazienti totali. I regimi con doppietta con cisplatino erano prescritti meno frequentemente: 88 (4%) pazienti totali. I regimi prescritti a più del 10% di tutti i pazienti erano carboplatino più pemetrexed (20%), carboplatino più paclitaxel (19%), e carboplatino, pemetrexed, e bevacizumab (13%). Questi tre regimi erano predominanti anche nella coorte con NSCLC non squamoso (26%, 14%, e 16%, rispettivamente), e i regimi prescritti a più del 10% dei pazienti con NSCLC squamoso erano carboplatino più paclitaxel (38%), carboplatino più nab-paclitaxel (21%), e carboplatino più gemcitabina (12%). Nella coorte con NSCLC non-squamoso, la durata totale del regime terapeutico era di 1-566 giorni; la mediana della durata dei regimi terapeutici era di 57-92 giorni (eccetto per l'erlotinib). Nella coorte di pazienti con NSCLC squamoso, la durata totale del regime terapeutico era di 1-422 giorni con la mediana della durata dei regimi terapeutici più lunga con il carboplatino più nab-paclitaxel (120 giorni), seguito da carboplatino più gemcitabina (92 giorni). Dei 2.014 pazienti che ricevevano la chemioterapia di prima linea, 839 (42%) continuavano con un regime di seconda linea e 438 (52%, o 22% del totale) continuavano con un regime di terza linea durante tutto il follow-up dello studio. Cinquantuno pazienti (2.5%) ricevevano un inibitore di PD-1 come seconda o terza linea di terapia. La mediana della OS totale era pari a 9.7 mesi (95% CI: 9.1, 10.3), e 8.5 mesi (95% CI: 7.4, 10.0) per il NSCLC squamoso, e 10.0 mesi (95% CI: 9.4, 10.8) per il NSCLC non-squamoso.

Conclusione: I risultati di questo studio forniscono indicazioni per valutare l'effetto del cambiamento di terapia per il trattamento del NSCLC sull'esito per i pazienti e per il coordinamento delle iniziative della comunità oncologica.

Riferimento bibliografico: Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting.

Amy P. Abernethy, Ashwini Arunachalam, Thomas Burke, Caroline McKay, Xiting Cao, Rachael Sorg, David P. Carbone
PLoS ONE 12(6): pag 1-13, 2017.

Conflitto di interessi: Questo studio è stato sponsorizzato dalla Merck & Co., Inc. Amy Abernethy and Rachael Sorg sono pagate dalla Flatiron Health. Caroline McKay, Thomas Burke, e Xiting Cao sono pagate dalla Merck & Co. Ashwini Arunachalam è Oncology Outcomes Research Fellow alla Merck. David Carbone ha ricevuto finanziamenti dalla Bristol Myers-Squibb e onorari dalla Bayer Health Care, Biothera, Boehringer Ingelheim, Cancer Support Community, Celgene, Clovis Oncology, Genentech/Roche, Genoptix, GlaxoSmithKline, ImmuneDesign, Janssen Diagnostics, MedImmune, Merck, Novartis, Pfizer, Synta Pharmaceuticals Corp, e Verastem.

Utilizzo del lurasidone per il trattamento dell'irritabilità e della rabbia nel disturbo dello spettro autistico

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è un disturbo dello sviluppo neurologico eterogeneo caratterizzato da limitazioni nell'interazione sociale e nella comunicazione, nonché stereotipi comportamentali. L'irritabilità marcata da disturbi dell'umore, le auto-lesioni e l'aggressività si verificano frequentemente in gioventù, causando gravi problemi ai genitori e caregiver. Gli antipsicotici atipici sono stati la classe di farmaco più studiata per l'irritabilità nell'ASD. Risperidone ed aripiprazolo sono antipsicotici atipici approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'irritabilità nei giovani con ASD. Tuttavia, altri antipsicotici atipici, come il lurasidone, sono spesso considerati per l'uso off-label nel

trattamento dell'irritabilità in caso di eventi avversi al risperidone ed aripiprazolo o per refrattarietà dei sintomi.

Diversi studi clinici hanno portato all'approvazione da parte della FDA del lurasidone negli adulti diagnosticati con schizofrenia e depressione nel disturbo bipolare. I risultati di questi studi hanno riportato risultati positivi con ridotti effetti collaterali metabolici quali l'aumento del peso o dei livelli di lipidi e di glucosio. Gli effetti avversi riscontrati più spesso nei gruppi trattati con lurasidone comprendevano nausea, insonnia e sedazione.

Questo lavoro ha riassunto le informazioni disponibili sull'efficacia e la tollerabilità del lurasidone come trattamento potenzialmente off-label dell'irritabilità nei bambini e negli adolescenti con disturbo dello spettro autistico, valutando gli studi clinici eseguiti.

Trattamento con lurasidone nei bambini e negli adolescenti

Una revisione della letteratura ha rivelato una carenza di dati sull'uso del lurasidone nella popolazione pediatrica. Findling ed altri (2015) hanno valutato il profilo farmacocinetico (PK) e la tollerabilità del lurasidone in bambini ed adolescenti con disturbi psichiatrici. I ricercatori hanno selezionato in uno studio multicentrico, open label, e con dose crescente di farmaco 105 bambini di età compresa tra i 6 ed i 17 anni. I bambini sono stati divisi in quattro gruppi di età diversi (6-9, 10-12, 13-15 e 16-17 anni) ed avevano una diagnosi di sindrome da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD) con comportamento aggressivo (n=78), disturbo bipolare (n=19), schizofrenia (n=5), sindrome di Tourette (n=2) o disordine dello spettro autistico (N =1). I bambini sono stati assegnati ad una delle cinque coorti di dosaggio selezionate di lurasidone, ai fini di valutare i livelli massimi di concentrazione massima nel sangue (Cmax) e l'area sotto la curva di concentrazione-tempo (AUC 0-24 ore) dopo dosi multiple. L'incidenza di eventi avversi era dose-dipendente nell'intervallo di dose giornaliera tra 20 e 160 mg. Tra i più comuni eventi avversi sono stati segnalati la sonnolenza (42%), la sedazione (18%) e la nausea (17%). Tutti i pazienti di 6-9 anni hanno sperimentato sonnolenza alla dose giornaliera di 120 mg.

Lurasidone nel trattamento dei bambini e degli adolescenti con autismo

Fino ad oggi, la letteratura sull'uso del lurasidone nei bambini con ASD è limitata ad un caso clinico e ad un trial controllato con placebo. Il caso clinico pubblicato, descrive l'uso del lurasidone (30 mg / die) per l'irritabilità in un maschio di 13 anni con ASD, riportando una buona risposta farmacologica dopo aver sperimentato effetti collaterali significativi con risperidone, aripiprazolo e quetiapina. Il lurasidone era stato scelto anche per la sua minore probabilità di effetti collaterali metabolici. Il paziente presentava una diagnosi di disabilità intellettuale, autismo ed ADHD associata a sintomi di irritabilità, aggressività, impulsività ed insonnia da un'età molto giovane. Aveva risposto abbastanza bene al trattamento con clonidina per insonnia ed iperattività. Il risperidone era stato aggiunto quando i sintomi di irritabilità erano aumentati, ma è stato poi interrotto per l'aumento d'appetito e di peso corporeo. La quetiapina è stato utilizzato come farmaco per ridurre l'aggressività, ma anch'essa ha causato aumenti di appetito. È stato dunque selezionato come alternativa l'aripiprazolo che nonostante abbia ridotto l'appetito, è stato associato ad episodi di vomito giornalieri anche con dose ridotta (2,5 mg). Infine è stato introdotto come alternativa il lurasidone (dose iniziale di 20 mg / die), che in combinazione con la terapia di fondo basata su citalopram, clonidina e trazodone ha ridotto la gravità dei sintomi. Resta però difficile capire la vera efficacia del lurasidone in questo caso che ha previsto una terapia di combinazione.

L'unico trial clinico pubblicato sull'utilizzo del lurasidone nella popolazione con ASD ad oggi è uno studio di 6 settimane randomizzato, in cieco, a dose fissa e controllato con placebo condotto in 40 centri clinici negli Stati Uniti tra settembre 2013 e novembre 2014. Il lurasidone era stato selezionato come molecola di studio nella popolazione con ASD per l'alta affinità di legame ai recettori della dopamina D2 ed ai recettori della serotonina 5-HT2A, con valori comparabili al risperidone ed aripiprazolo. Sono stati arruolati 150 dei 238 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni sottoposti a screening per lo studio. I partecipanti sono stati randomizzati a placebo (n=50), lurasidone 20 mg / d (n=49) o lurasidone 60 mg / d (n=51). Tutti i partecipanti hanno soddisfatto i criteri DSM-IV-TR per il disturbo autistico e hanno dimostrato irritabilità. Il lurasidone è stato somministrato la sera entro 30 minuti dal pasto. I bambini randomizzati al braccio con la dose di 60 mg / die hanno avuto una dose iniziale di 20

mg / die aumentata al ritmo di 20 mg ogni 3 giorni. Se i bambini non tolleravano la dose di 60 mg / d, si passava ad una terapia con 40 mg al giorno. Sono state consentite riduzioni della dose tra il giorno 8 e il giorno 29. Le valutazioni sull'efficacia sono state ottenute all'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli settimanali. L'endpoint primario era la valutazione dei comportamenti aberranti (Aberrant Behavior Checklist, ABC) e di irritabilità completata dai caregiver. Come endpoint secondari sono stati inclusi le altre 4 sottoscale dell'ABC, la scala clinica dell'impressione globale di gravità (Clinical Global Impression - Severity scale, CGI-S and Global Improvement CGI-I), la scala di Yale-Brown per bambini con comportamenti ossessivi compulsivi (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, CYBOCS) modificate per i disturbi evolutivi pervasivi ed il questionario degli sforzi del caregiver (Caregiver Strain Questionnaire, CGSQ). La tollerabilità e la sicurezza del lurasidone sono state misurate valutando l'incidenza e la gravità degli eventi avversi. I disturbi del movimento sono stati valutati utilizzando la scala Simpson-Angus (SAS), la scala di movimenti involontari anomali (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) e la Barnes Akathisia Rating Scale (BARS). Il lurasidone non ha mostrato differenze significative nell'endpoint primario rispetto al placebo. Sono stati osservati miglioramenti nella scala CGI-I nel gruppo trattato con lurasidone 20 mg / die rispetto al gruppo placebo. Nessuna differenza significativa è stata osservata nelle altre variabili valutate, incluso variazioni modeste nel peso e parametri metabolici selezionati. Episodi di vomito (4% placebo vs 8 e 28% con lurasidone alle dosi di 20 mg / d e 60 mg / d rispettivamente) e sonnolenza (4% placebo vs 6 e 18% con lurasidone alle dosi di 20 mg / d e 60 mg / d rispettivamente) sono stati segnalati maggiormente nei gruppi trattati con lurasidone e con effetti dose dipendenti. La maggioranza degli eventi avversi era lieve o moderata. Sono stati segnalati 12,2% eventi avversi gravi nel gruppo con lurasidone 20 mg / die, 2,0% nel gruppo con lurasidone 60 mg / die e 10,2% nel gruppo trattato con placebo.

Non sono ancora state stabilite la sicurezza e la tollerabilità del lurasidone nel trattamento dell'irritabilità nei giovani con disturbo dello spettro autistico. Inoltre, il lurasidone è l'unico antipsicotico con risultati negativi pubblicati di uno studio controllato con placebo per la seguente indicazione.

Nonostante la difficoltà nello sviluppare nuovi farmaci per l'ASD, sono attualmente in corso studi clinici che valutano differenti target farmacologici. Uno di questi è il sistema serotoninergico, per le alterazioni morfologiche delle fibre serotoninergiche e la ridotta espressione dei recettori 5-HT nei cervelli dei pazienti con ASD. Ad esempio, la codifica del gene per il trasportatore 5-HTT (SLC6A4) ha diversi alleli correlati a diversi gradi di espressione. Gli approcci futuri per trattare l'irritabilità nei bambini con ASD potrebbero dunque beneficiare dell'implementazione della farmacogenetica accoppiata con la ricerca continua della morfologia e dei tipi di alleli che possono essere associati al ASD.

Risperidone e aripirazolo sono gli unici antipsicotici attualmente approvati dalla FDA per l'uso nell'irritabilità associata all'ASD. Tuttavia, molti farmaci antipsicotici vengono utilizzati off-label nella popolazione con ASD nonostante i limitati dati sulla loro sicurezza ed efficacia. I rischi associati alla terapia con antipsicotici possono includere disturbi metabolici, sintomi extrapiramidali (EPS), acatisia e livelli aumentati di prolattina. Questi effetti avversi sono di notevole importanza in pazienti con ASD per la loro limitata tolleranza a terapie farmacologiche, specie se iniziata durante il loro sviluppo.

Il lurasidone può essere considerato paragonabile ad altri antipsicotici atipici come il ziprasidone, il risperidone o l'aripirazolo per struttura chimica o affinità ai recettori D2 e 5-HT_{2a}, ma il complesso profilo farmacologico degli antipsicotici atipici rende molto difficile paragonare due molecole basandosi esclusivamente in assenza di studi clinici. Ad oggi non esistono dati che suggeriscano che lurasidone sia efficace e tollerabile nel trattamento dell'irritabilità nei bambini con ASD. Nell'unico studio clinico pubblicato, Loebel e i suoi colleghi non hanno osservato alcun miglioramento significativo in entrambi i gruppi di trattamento attivi rispetto al placebo. Inoltre le percentuali di effetti avversi sono stati notevolmente più elevati nei due gruppi lurasidone. Sebbene lo studio Loebel di lurasidone fosse uno studio multicentrico, presentava numerose limitazioni metodologiche quali la mancanza di un periodo iniziale con placebo; l'assenza di un gruppo di controllo attivo (risperidone o aripirazolo) e la presenza di dosi fisse e non flessibili. Inoltre non era stata eseguita nessuna valutazione

formale del funzionamento intellettuale, in quanto i bambini con ASD che sono cognitivamente inferiori possono essere soggetti a livelli più elevati di comportamenti aggressivi.

Parole chiave:

Autismo, Bambini, Adolescenti, Lurasidone, Antipsicotici atipici, Irritabilità, Rabbia.

Conflitto di interessi:

CA Erickson ha ricevuto finanziamenti da Alcobra Pharmaceuticals, dall'Accademia Americana di Psichiatria Infantile e Adolescenziale, da Autism Speaks, dal Centro Medico Ospedaliero di Cincinnati, dalla Fondazione di Ricerca FRAXA, da Hoffman-La Roche Inc., Neuren Pharmaceuticals Limited, Stemina Biomarker Discovery Inc., SynapDx, John Merck Fund, la National Fragile X Foundation, dal NIH e dal Dipartimento della Difesa degli Stati Uniti. C. A. Erickson ha anche precedentemente lavorato come consulente di Alcobra, Neurotrope, The Roche Group, Novartis ed è un consulente di Confluence Pharmaceuticals e Fulcrum Therapeutics. È anche azionista di Confluence Pharmaceuticals. L. K. Wink ha precedentemente lavorato come consulente di Otsuka Pharmaceuticals, riceve finanziamenti per la ricerca da parte della Fondazione Nancy Lurie Marks, della Fondazione Simons, da Ovid Pharmaceuticals, dal Gruppo Roche, dalla Stemina Biomarker Discovery Inc. e da SynapDx. E. V. Pedapati ha ricevuto finanziamenti dalla Fondazione per la Ricerca Ospedaliera dei Bambini di Cincinnati e dal NIH. Gli altri autori non hanno altre affiliazioni rilevanti o conflitti d'interesse finanziari con l'argomento discusso nel manoscritto.

Riferimenti bibliografici:

Lynn McClellan, Kelli C. Dominick, Ernest V. Pedapati, Logan K. Wink & Craig A. Erickson. Lurasidone for the treatment of irritability and anger in autism spectrum disorders. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2017, DOI: 10.1080/13543784.2017.1353600.

Minociclina nel trattamento della sindrome clinicamente isolata della sclerosi multipla: risultati di uno studio clinico

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Dopo un primo episodio demielinizzante (noto anche come "*Clinically Isolated Syndrome*"-CSI, ossia "sindrome clinicamente isolata"), il rischio di conversione a sclerosi multipla è generalmente alto. La minociclina, un antibiotico appartenente alla classe delle tetracicline, che ha proprietà immunomodulanti, ha mostrato preliminarmente una certa attività nei pazienti affetti da sclerosi multipla. Tale antibiotico possiede un buon profilo di sicurezza, sebbene rash, cefalea, vertigine e fotosensibilità siano eventi avversi comuni. L'ipertensione intracranica benigna (nota come *pseudotumor cerebri*) e la sindrome da ipersensibilità sono eventi rari ma gravi, mentre l'iperpigmentazione può insorgere a seguito di un uso prolungato; inoltre, il fenomeno della resistenza antibiotica è poco frequente in associazione a tale trattamento.

Tenuto conto dei risultati preliminari favorevoli, è stato condotto uno studio clinico multicentrico, randomizzato e controllato con placebo, in doppio cieco, al fine di determinare se la minociclina riduce il rischio di conversione del primo episodio demielinizzante a sclerosi multipla clinicamente definita.

Tale studio è stato condotto in 12 cliniche canadesi per la sclerosi multipla, arruolando pazienti di età compresa tra i 18 e i 60 anni, previo consenso informato, che avevano avuto un singolo episodio demielinizzante clinicamente isolato (come neurite ottica, sindrome encefalitica, cerebrale, cerebellare o mielopatia) entro i precedenti 180 giorni e che avevano avuto almeno due lesioni di diametro > 3 mm, a segnale iperintenso nelle sequenze pesate in T2 con risonanza magnetica (RM). I criteri di esclusione per l'arruolamento erano principalmente una spiegazione alternativa all'evento, un pregresso evento ragionevolmente attribuibile a demielinizzazione, o diagnosi di sclerosi multipla secondo i criteri di McDonald del 2005*. Prima che avesse inizio lo studio nel 2008, per la diagnosi della sindrome clinicamente isolata erano impiegati i criteri di McDonald del 2005, in base ai quali ai pazienti era diagnostica la sclerosi multipla recidivante-remittente se la demielinizzazione si osservava almeno in due regioni del sistema nervoso centrale (disseminazione spazio) e se l'episodio infiammatorio insorgeva almeno due volte (disseminazione tempo). Con la revisione dei criteri di McDonald del 2010, la

presenza delle lesioni, ingrandite e non, rispetto all'iniziale RM conferma la diffusione nel tempo, in quanto ciò indica che le cicatrici sono di età differenti. Inoltre, le lesioni non devono essere così estese come richiesto nel 2005 per confermare la diffusione nello spazio; pertanto, la diagnosi potrebbe essere confermata dall'insorgenza di un primo evento demielinizzante se queste condizioni sono soddisfatte. I criteri di McDonald del 2010 sono stati pubblicati quando lo studio era ancora in corso; pertanto, i partecipanti che avevano lesioni aumentate o non rispetto alla RM di base avrebbero potuto ricevere diagnosi di sclerosi multipla. Tuttavia, veniva offerta loro la possibilità di continuare ancora lo studio, e l'esito dello stesso, che essi potevano soddisfare con il verificarsi di una recidiva clinica o di cambiamenti nella RM, rimaneva la conversione a sclerosi multipla in base ai criteri di McDonald del 2005.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati, in rapporto 1:1 (in blocchi di 4), a ricevere 100 mg di minociclina generica capsule per via orale due volte al giorno (con intervallo di 12 ore) o placebo in capsule, per 24 mesi o finché non si aveva una diagnosi confermata di sclerosi multipla in base ai criteri di McDonald 2005. Nel caso di sospensione del trattamento in entrambi i gruppi, i pazienti arruolati continuavano ad essere monitorati. Non era, inoltre, concessa l'assunzione di glucocorticoidi sistemici, altre tetracicline o trattamenti per la sclerosi multipla approvati o in sperimentazione.

I partecipanti sono stati sottoposti a test del sangue di routine, valutazioni cliniche e secondo la Scala dello Stato di Disabilità Estesa (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) (con un punteggio tra 0 e 10,0 e incrementi di mezzo punto, dove valori più elevati sono indice di una maggiore disabilità) all'atto della selezione, al basale, ai mesi 1, 3, 6, 12, 18 e 24, e in caso di sospensione precoce dello studio. I partecipanti sono stati contattati telefonicamente nei mesi 9, 15 e 21 per la valutazione degli eventi avversi e per l'individuazione di sintomi in qualità di indice di ricaduta. Ad ogni visita, le capsule sono state contate per determinare l'aderenza al trattamento. La RM è stata eseguita entro 10-18 giorni prima della valutazione al basale e almeno 7 giorni dopo aver completato la terapia con glucocorticoidi, qualora fosse stata impiegata per il trattamento iniziale della CIS.

L'*outcome* primario dello studio era la conversione a sclerosi multipla, diagnosticata sulla base dei criteri di McDonald del 2005, entro 6 mesi dalla randomizzazione. Gli *outcomes* secondari riguardavano la conversione a sclerosi multipla entro 24 mesi ed alcuni esiti alla RM a 6 e 24 mesi (es. variazione nel volume della lesione nelle sequenze pesate in T2, numero cumulativo di lesioni aumentate nelle sequenze pesate in T1, numero cumulativo di nuove lesioni aumentate in T1 più nuove ed estese lesioni in T2).

Una recidiva (clinicamente stabile per almeno 30 giorni in assenza di febbre o infezione), come indice di diagnosi di sclerosi multipla, era confermata dal clinico sperimentatore e poi da un neurologo (entrambi in cieco). La conferma doveva anche essere sostenuta da un aumento minimo di 0,5 punti della scala EDSS, un aumento di 2 punti in almeno uno degli otto sottolivelli della scala EDSS o un incremento di 1 punto in due sottolivelli della EDSS.

Per l'analisi statistica, la dimensione del campione è stata scelta sulla base dell'assunzione che il 65% dei partecipanti nel gruppo placebo avrebbero avuto una conversione a sclerosi multipla entro 6 mesi e l'85% entro 24 mesi. Pertanto, il campione stimato di 154 partecipanti avrebbe consentito una potenza dell'80% per valutare una differenza assoluta di 25 punti percentuali tra i due gruppi a 6 e 24 mesi con una percentuale di sospensione del 10%; una differenza di rischio di 25 punti percentuali era considerata clinicamente significativa. L'analisi primaria è stata condotta sulla popolazione *intention to treat*, seguita da una analisi di sensibilità, utilizzando il metodo del *propensity score*. Una delle analisi di sensibilità ha considerato le sospensioni precoci dallo studio come fallimento terapeutici. Anche un'analisi *per-protocol* pre-specificata è stata effettuata sui partecipanti che avevano riportato almeno una percentuale di aderenza al trattamento con minociclina o placebo dell'80%. L'analisi degli esiti osservato con RM prevedeva l'inclusione dei pazienti che avevano avuto almeno una RM al follow-up. Il confronto, inoltre, tra gli eventi avversi è stato effettuato usando il *chi-square test*.

Dal dicembre 2008 al giugno 2013, sono stati selezionati 236 partecipanti, di cui 143 sono stati sottoposti a randomizzazione dal gennaio 2009 al luglio 2013 (vi è stato un solo errore di randomizzazione in un paziente, poiché aveva avuto diagnosi di sclerosi multipla prima della randomizzazione). L'analisi *intention to treat* ha incluso 142 pazienti: 72 nel gruppo minociclina e 70 nel gruppo placebo. L'età media dei partecipanti era di 35,8 anni con il 68,3% di donne. Il gruppo placebo ha incluso pazienti più rilevanti con iniziali sintomi a livello del midollo spinale

($P=0,04$) e con più di una lesione estesa in base alla RM al basale ($P=0,04$). Le caratteristiche dei partecipanti al basale erano altrimenti simili nei due gruppi in studio.

Prima di raggiungere l'esito di conversione a sclerosi multipla o i primi 6 mesi di valutazione, 13 partecipanti (9,2%) hanno abbandonato lo studio e 9 (6,3%) hanno sospeso il farmaco in studio o il placebo, ma hanno continuato le visite di follow-up. Dopo aver raggiunto i 6 mesi, ma prima di raggiungere l'esito di conversione a sclerosi multipla o i 24 mesi di valutazione, 13 partecipanti (9,2%) hanno abbandonato lo studio. Il 4,2% ($n=6$) dei pazienti arruolati nel 2013, ha completato la partecipazione allo studio al 12° mese. Nel complesso, sono stati eliminati dall'analisi *intention to treat* a 24 mesi i dati di 32 partecipanti (22,5%). Durante i 24 mesi, le sospensioni dallo studio per insorgenza di eventi avversi sono state più frequenti nel gruppo minociclina piuttosto che placebo, mentre quelle per altre cause sono risultate simili tra i due gruppi. La durata media del trattamento è stata simile tra i due gruppi: 12,7 mesi nel gruppo minociclina e 11,5 mesi nel gruppo placebo.

Un totale di 23 partecipanti nel gruppo minociclina e 41 nel gruppo placebo ha raggiunto la conversione a sclerosi multipla entro 6 mesi. La differenza di rischio non corretta di 27,6 punti percentuali (IC95%:11,4-43,9; $P=0,001$) eccedeva la differenza assoluta clinicamente significativa pre-specificata di 25 punti percentuali. Il valore corretto a 6 mesi era di 18,5 (43% nel gruppo minociclina e 61,5% nel gruppo placebo, $P=0,01$). Nell'analisi di sensibilità sui pazienti che hanno abbandonato lo studio precocemente, la differenza di rischio non corretta era di 19,9 punti percentuali (IC95%: 4,0-35,8) a favore della minociclina ($P=0,02$). In una analisi post-hoc, tale differenza rimaneva significativa anche a 12 mesi, ma non a 24 mesi ($P=0,06$). Entro 6 mesi dalla randomizzazione, 7 partecipanti nel gruppo minociclina e 14 nel gruppo placebo hanno raggiunto l'esito dello studio con una recidiva. Sebbene le recidive e i valori di EDSS erano numericamente favorevoli alla minociclina, nessuno è risultato statisticamente significativo.

La RM al follow-up è stata effettuata per 67 partecipanti (93,1%) nel gruppo minociclina e in 65 (92,9%) nel gruppo placebo. Tutte le misure osservate con la RM pre-specificate sono risultate a favore della minociclina a 6 mesi sia nell'analisi corretta che non. A 24 mesi, i risultati della RM (non corretti, ma non per quelli aggiustati) mostravano differenze significative tra il gruppo minociclina rispetto al gruppo placebo. Più pazienti del gruppo minociclina hanno manifestato eventi avversi rispetto a quelli trattati con placebo (86,1% vs 61,4%, $P=0,001$), tra cui rash (15,3% vs, 2,9%, $P=0,01$), discromia dentale (8,3% vs, 0%, $P=0,01$), e vertigine (13,9% vs, 1,4%, $P=0,005$).

I risultati di tale studio suggeriscono che 100 mg di minociclina, somministrata due volte al giorno per via orale, può ritardare la conversione della CIS in sclerosi multipla, come definito dai criteri di McDonald del 2005. Infatti, il rischio di tale conversione è risultato più basso per la minociclina rispetto al placebo a 6 mesi di trattamento.

La differenza di rischio aggiustata a 6 mesi di 18,5 punti percentuali è simile a quella che si osserva con altre terapie per la sclerosi multipla (es. 24 con interferon beta-1b, 26 con interferon beta-1a, 18 con teriflunomide e 25 con cladribine), anche se confronti diretti tra le varie molecole non sono stati previsti nello studio. La differenza tra i due gruppi non è, tuttavia, mantenuta a 24 mesi; pertanto, tali risultati richiedono conferma da studi aggiuntivi. Inoltre, secondo gli autori, la piccola dimensione del campione, l'impossibilità di arruolare 154 partecipanti e la censura dei dati di 32 pazienti (22,5%) hanno rappresentato un limite per tale studio ed hanno abbassato la potenza dello stesso a 24 mesi. Sebbene gli eventi avversi e gli abbandoni dallo studio siano stati più frequenti nel gruppo minociclina rispetto al placebo, i partecipanti del gruppo placebo hanno raggiunto più rapidamente l'esito di conversione a sclerosi multipla (con conseguenti minori indagini RM nel tempo); infatti, la mancanza di dati dalle immagini della RM per il 36,6% dei soggetti dopo 3 mesi potrebbe aver introdotto un bias nell'analisi degli esiti valutati dalla RM.

Nell'editoriale di accompagnamento, Xia Z. et al. hanno sottolineato che il costo elevato dei trattamenti attuali stimola in generale l'interesse per farmaci già esistenti e a basso costo, tra cui la minociclina. Tuttavia, pur essendovi un razionale di utilizzo di tale antibiotico nella sclerosi multipla, dovuto alla sua azione antinfiammatoria, antiapoptotica ed anche ad un'emergente azione neuroprotettiva, lo studio condotto da Metz LM et al. presenta alcuni limiti noti agli stessi autori. Innanzitutto, la piccola dimensione del campione potrebbe aver

portato ad esiti negativi a 24 mesi poiché la potenza dello studio era stata stabilita a 6 mesi. In secondo luogo, un periodo di 6 mesi per l'outcome primario è inferiore rispetto a quanto stabilito in altri studi e, poiché la sclerosi multipla è una patologia cronica, il dato ottenuto non è applicabile nella pratica clinica. In terzo luogo, il gruppo trattato con minociclina presentava minori casi di coinvolgimento del midollo spinale e meno lesioni estese rispetto al gruppo placebo, che potrebbe aver introdotto un bias nei risultati a favore delle minociclina. Infine, la cecità in questo studio potrebbe essere stata difficile da mantenere, poiché la minociclina presenta eventi avversi, come discromia dentaria e rash, molto più frequenti nel gruppo trattato con il farmaco in studio. Nel complesso, Xia Z. et al. sono dell'opinione che lo studio suggerisca un potenziale beneficio della minociclina nella fase iniziale della sclerosi multipla, in maniera simile ad altri trattamenti esistenti. Tuttavia, l'uso della minociclina non può essere supportato finché i suoi benefici non saranno confermati da studi clinici a lungo termine.

Note:

**Criteri di McDonald: I criteri diagnostici di McDonald hanno lo scopo di accelerare e rendere più facile e certa la diagnosi di sclerosi multipla. Definiti per la prima volta nel 2001, sono stati successivamente riveduti nel 2005 (e poi nel 2010). Nella versione iniziale, si evidenziava l'utilità della risonanza magnetica (RM), allo scopo di dimostrare la disseminazione spazio e tempo delle lesioni, mentre la revisione del 2005 ha incorporato anche le indicazioni fornite dal Gruppo Europeo di studio MAGNIMS [Gruppo Internazionale Europeo di Neuro Immagine, N.d.R.] e in particolare che:*

- la diffusione nel tempo può essere dimostrata da una nuova lesione detta T2 o da lesioni captanti l'elemento gadolinio alla risonanza magnetica in un controllo successivo confrontato con RM di base, indipendentemente da quando la RM basale sia stata ottenuta;

- la diffusione nello spazio può essere dimostrata con almeno una lesione T2 in almeno due delle quattro aree del sistema nervoso centrale: midollo spinale, zona periventricolare, iuxtacorticale e sottotentoriale. Queste lesioni non devono captare il gadolinio.

Parole chiave: minociclina, sindrome clinicamente isolata, sclerosi multipla, studio clinico randomizzato e controllato

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Società Canadese per la Sclerosi Multipla e la spesa per il farmaco in studio e placebo è stata sostenuta da Apotex.

Riferimento bibliografico:

Metz LM, et al; Minocycline in MS Study Team. Trial of Minocycline in a Clinically Isolated Syndrome of Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jun 1;376(22):2122-2133.

Editoriale: Xia Z, Friedlander RM. Minocycline in Multiple Sclerosis - Compelling Results but Too Early to Tell. N Engl J Med. 2017 Jun 1;376(22):2191-2193.

Medicina tradizionale cinese per il trattamento del morbo di Alzheimer: evidenze cliniche di efficacia e sicurezza ed analisi dei possibili pathways coinvolti

A cura della Dott.ssa Lara Testai (GdL di Farmacognosia e Fitoterapia, Università di Pisa)

Nel 2015 è stato stimato che oltre 40 milioni di persone soffriva di una condizione patologica caratterizzata da perdita della memoria, e visto che le aspettative di vita aumentano, tale numero è destinato a salire vertiginosamente nei prossimi anni, tanto che si stima che nel 2050 tale numero sarà quasi di 150 milioni. Tra tutte le cause di demenza, il morbo di Alzheimer è sicuramente la principale, la diagnosi è essa stessa molto spesso difficoltosa ed anche il trattamento farmacologico con gli approcci convenzionali non è completamente efficace. Attualmente il trattamento con inibitori delle colinesterasi (come il donepezil) o con antagonisti non competitivi del recettore NMDA (come la memantina) risultano efficaci unicamente per trattare i sintomi tipici della patologia. Dunque l'individuazione di nuovi trattamenti che possano prevenire o ritardare la comparsa dei sintomi tipici della patologia rappresenta una vera emergenza sia sociale che economica.

In questo ambito la medicina tradizionale cinese, tra cui la medicina cinese a base di prodotti vegetali (MC) offre da millenni molti spunti per migliorare le capacità cognitive e mnemoniche.

Gli autori di questa review sistematica hanno preso in analisi la letteratura, considerando trial clinici, meta-analisi e lavori scientifici che rientrano nei parametri di qualità raccomandati dalle

linee guida del gruppo Cochrane. Da un numero di circa 15000 citazioni potenzialmente interessanti, essi hanno condotto lo studio su 20 articoli, i soli che avessero dei criteri di qualità alti (Cochrane RoB score >4).

Tutti i pazienti arruolati negli studi avevano ricevuto una diagnosi di morbo di Alzheimer e nell'analisi critica condotta dagli autori sono stati inseriti sia i pazienti in monoterapia con MC che quelli in cui la MC era aggiunta di supporto ad una terapia convenzionale farmacologica.

Dalla valutazione dell'efficacia dell'approccio con MC in monoterapia, emerge che il trattamento dei pazienti con un preparato vegetale multicomponente denominato Yokukansan (2.5 g/die) per 3 mesi migliorava alcuni sintomi cognitivi se confrontati con il placebo e pochi eventi avversi erano riportati dai pazienti. Un altro preparato multicomponente denominato Davaie Loban (500 mg/die) risultava più efficace del placebo e il preparato denominato Shenzhiling (1 dose/die), somministrato per 24 settimane, migliorava in modo significativo gli score NPI (che considerano alcuni parametri psichiatrici quali delusioni, allucinazioni, agitazione, comportamenti motori aberranti e disturbi del sonno).

Dalla valutazione dell'efficacia dell'approccio con MC verso il trattamento farmacologico convenzionale con donepezil emergono dei risultati più confusi; infatti 4 dei 9 studi analizzati riportavano che il trattamento con MC risultava addirittura superiore al donepezil, mentre dagli altri 5 studi non emergono variazioni significative degli outcomes.

Dalla valutazione dell'efficacia dell'approccio adiuvante al donepezil con MC verso il trattamento con solo donepezil, dai tre trials analizzati emerge che la terapia combinata migliorava significativamente gli score analizzati dagli autori, sia quelli relativi alle funzioni cognitive (MMSE) che quelli relativi alle attività giornaliere (ADL).

La valutazione dell'efficacia dell'approccio con MC verso la terapia di base, includente il nootropo piracetam e co-dergocrina mesilato, dimostrava che l'uso della terapia non convenzionale era superiore.

Infine la combinazione terapia di base+MC verso la sola terapia di base evidenziava significativi benefici dopo 12 settimane di terapia, che scomparivano a 24 settimane.

Gli eventi avversi riportati nei pazienti in trattamento con MC erano nel complesso di bassa gravità e riconducibili a disturbi gastro-intestinali, insonnia e cefalea; solo in pochi limitati casi si sono manifestati eventi di più grave entità, in particolare 2 pazienti hanno riportato insufficienza cardiaca, due pazienti peggioramento delle funzioni epatiche e tre pazienti ipokalemia.

Nel complesso, dunque, i preparati a base di prodotti vegetali si sono rivelati ben tollerati dai pazienti ed efficaci soprattutto nello svolgere una sinergia positiva quando somministrati in supporto alle terapie convenzionali, mentre appaiono al momento più difficilmente interpretabili i risultati quando assunti in monoterapia.

Il secondo obiettivo della review sistematica è stato prendere in considerazione i possibili pathways alla base degli effetti benefici osservati ricorrendo alla medicina cinese.

Generalmente è riportato che diversi prodotti di origine vegetale sono dotati di trofismo neuronale, e che migliorano la neurogenesi delle cellule ippocampali, principalmente coinvolte nella patologie di Alzheimer.

Infatti è interessante notare ad esempio che gli asaroni, presenti nel Rhizoma Acori tatarinowii possono stimolare la proliferazione dei neuroni ippocampali attraverso il pathway MEK/ERK e attraverso questa via potrebbe agire anche icariina, presente in Epimedium sagittatum, capace tuttavia di attivare anche un altro pathway coinvolto nella differenziazione cellulare. D'altra parte astragaloside IV, presente nell'Astragalus membranaceus, è stato dimostrato attivare la rigenerazione neuronale nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo. Da notare infine che i principi attivi della Salvia miltiorrhizae, tanshinone I ed acido salvianolico A sono in grado di up-regolare i pathways in cui sono coinvolti Wnt-3 e pGSK3beta. Questi esempi dimostrano come le specie vegetali presenti nelle preparazioni tipiche della medicina tradizionale cinese siano efficaci probabilmente in virtù dei molteplici pathways cellulari regolati, oltre che delle proprietà antiossidanti ed antiinfiammatorie, in seguito al loro utilizzo e alla base soprattutto della neurogenesi ippocampale.

Pertanto gli autori concludono che, sebbene lo studio abbia delle limitazioni legate all'eterogeneità delle preparazioni ed alla estrema variabilità dei dosaggi, tuttavia le preparazioni vegetali abitualmente impiegate nell'ambito della medicina tradizionale cinese sono efficaci e sicure se assunte in terapia combinata con gli approcci convenzionali, regolando critici pathways intracellulari coinvolti nell'evoluzione della patologia neurodegenerativa.

Parole chiave: Medicina tradizionale cinese, morbo di Alzheimer, deterioramento cognitivo.

Fonte bibliografica: Yang WT, Zheng X, Chen S, Shan CS, Xu QQ, Zhu JZ, Bao XY, Lin Y, Zheng GQ, Wang Y. Chinese herbal medicine for Alzheimer's disease: Clinical evidence and possible mechanism of neurogenesis. *Biochem Pharmacol.* 2017 Jul 8. doi: 10.1016/j.bcp.2017.07.002. [Epub ahead of print].

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Implicazioni sulla sicurezza dei dispositivi medici nell'analisi dei dati clinici impiegati dall'agenzia regolatoria americana FDA per l'approvazione dei filler cutanei

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Le infiltrazioni con filler per i tessuti molli (soft-tissue filler, STF) sono la procedura cosmetica non-chirurgica più utilizzata negli Stati Uniti, dopo le iniezioni con la tossina botulinica. Nel 2015, il numero d'infiltrazioni con STF a base di acido ialuronico o di idrossiapatite di calcio (Radiesse®), o di acido poli-L-lattico (Sculptra®) è aumentato, rispettivamente, del 27%, 15% e 4% rispetto all'anno precedente. Le infiltrazioni con STF assorbibile sono indicate per il rimodellamento del contorno viso e per la correzione delle pieghe nasolabiali, mentre le iniezioni con STF permanente sono impiegate per il trattamento di rughe nasolabiali, esiti cicatriziali post-acneici e lipodistrofia in soggetti sieropositivi. Negli ultimi anni l'uso off-label di STF per la correzione delle pieghe facciali è aumentato significativamente nella popolazione di entrambi i sessi. Gli STF sono stati inseriti fra i dispositivi medici (DM) di classe III, essendo considerati dalla FDA DM ad alto rischio. I DM di classe III per la loro pericolosità richiedono un'approvazione pre-marketing (PMA) al fine di identificare la loro sicurezza ed efficacia. Nel maggio del 2015, la FDA ha emanato un avviso sulle complicazioni cliniche evidenziate in seguito ad uso di STF, quali alterazioni della vista, cecità, ictus, necrosi cutanea e anomalie della struttura facciale. In medicina estetica, l'aumento di segnalazioni da reazioni avverse in seguito ad impiego di STF ha destato evidente preoccupazione sulla loro sicurezza tanto da spingere la classe medica a rivalutare la qualità degli studi clinici che hanno portato all'autorizzazione di STF e le implicazioni sulla sicurezza di futuri DM con simile impiego.

Scopo del presente studio è stato valutare la qualità dell'evidenza che ha determinato l'approvazione da parte dell'agenzia americana FDA all'approvazione d'uso medico-clinico di STF.

I ricercatori del *Department of Medicine del McGaw Medical Center, Northwestern University* (Chicago, IL, USA) hanno analizzato il database della FDA, pubblicamente disponibile, ed estratto tutta la documentazione che ha determinato l'approvazione d'uso medico-clinico di STF. Per valutare il rischio di *bias*, è stato applicato come strumento di analisi il *Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool* a tutti gli studi clinici randomizzati estratti dalla banca dati della FDA. Nel database sono stati identificati gli STF che hanno richiesto una PMA e di cui era pubblicamente disponibile il rapporto di valutazione dei dati di sicurezza ed efficacia (SSED). Gli SSED sono i rapporti di sintesi, preparati dal produttore secondo linee guida della FDA e poi pubblicati dalla FDA, dove sono riportati in maniera dettagliata tutti i dati di studi preclinici e clinici, impiegati per il processo di valutazione e approvazione del dispositivo STF. I *bias* degli studi sono stati identificati utilizzando il *Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool* che fornisce criteri specifici per la classificazione del rischio di *bias* come basso, alto o incerto, secondo sette categorie. Infine, sono stati anche analizzati gli studi post-marketing, così come riportati nella lettera di approvazione di ogni PMA.

Un totale di 14 rapporti di approvazione di STF è stato identificato nella banca dati della FDA. Di questi 14 rapporti valutati solo per 12 è stato possibile eseguire un'analisi approfondita, essendo disponibile online il relativo SSED in forma completa e consultabile. La maggior parte

degli studi alla base dei rapporti di approvazione è stata identificata come studi clinici randomizzati multicentrici (RCT, 10 di 14, 71%) e nove come studi in cieco (60%), di questi cinque erano in doppio cieco. Il numero mediano di pazienti per studio clinico è stato pari a 144 (*range*, 30-439) con un follow-up da 3 a 24 mesi. Tutti gli studi clinici sono stati disegnati per avere un livello di qualità dell'evidenza pari ad 1 mentre gli altri 4 studi principali sono stati identificati essere di tipo osservazionale e classificati come livello 4 di evidenza. Undici dei 12 studi (92%) analizzati approfonditamente ha riportato e raggiunto l'*endpoint* primario. Dieci studi fra i 14 totali estratti (71%) hanno valutato l'effetto dell'infiltrazione di STF nelle pieghe nasolabiali o nelle guance; solo quattro RCT hanno determinato gli effetti in altre regioni del viso. Tutti i 10 RCT sono risultati avere un rischio di *bias* nella selezione della popolazione non determinabile e solo due studi hanno riportato i fattori di esclusione e di *attrition* (ad esempio perdita di pazienti durante il *follow-up*).

In conclusione, gli attuali avvisi di pericolosità d'uso dei STF riguardano principalmente l'uso off-label la cui sicurezza non è stata sufficientemente determinata in studi clinici prospettici. Gli STF sono DM che possono essere considerati sicuri se impiegati secondo le indicazioni approvate, dal momento che la loro approvazione per uso clinico è basata principalmente sull'esito di RCT. Tuttavia, la messa a punta di un sistema di identificazione univoco del DM (Unique Device Identifier -UDI- system) da parte del FDA associata ad un maggior impiego di registri di procedure medico-cliniche permetterebbe di raggiungere un'evidenza clinica e regolatoria maggiore sulla sicurezza d'uso del STF.

Parole chiave: filler, chirurgia estetica, sicurezza d'uso

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Lohman ME, et al. Device Safety Implications of the Clinical Data Leading to US Food and Drug Administration Approval of Soft-Tissue Fillers: A Systematic Review. JAMA Facial Plast Surg. 2017. doi:10.1001/jamafacial.2017.0082.

Costo-efficacia del dispositivo per il monitoraggio continuo del glucosio G5 in confronto alla sola autovalutazione del glucosio in persone affette da diabete di Tipo 1: una prospettiva della società canadese

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Il sistema per il monitoraggio continuo del glucosio (GCM) Mobile Dexcome G5 (Dexcom, Inc., San Diego, CA) è unico poiché indicato per il processo di decisione del trattamento senza necessità di conferma della glicemia capillare e l'integrazione con un piccolo dispositivo smart phone che esclude la necessità di un ricevitore separato. Questi vantaggi portano ad una minore utilizzazione di risorse (minor numero di strisce reattive per la glicemia), ad una migliorata usabilità da parte del paziente ed una sua maggior soddisfazione con risvolti in termini di costo-efficacia del CGM.

Scopo di questo studio, è stato effettuare una analisi costo-efficacia del dispositivo cellulare G5 in confronto alla sola autovalutazione del glucosio (SMBG) in pazienti adulti con diabete di Tipo 1 che necessitano iniezioni giornaliere multiple sulla base della prospettiva della società canadese.

L'analisi è stata condotta utilizzando il QuintilesIMS CORE Diabetes Model (CDM; QuintilesIMS Health, Basilea, Svizzera) versione 9.0, un modello basato su internet ed interattivo già ampiamente validato ed utilizzato. Questo modello ha permesso di effettuare una simulazione a lungo termine (50 anni) su un'ampia coorte (1000 iterazioni per 1000 pazienti ciascuna). L'IMS CDM comprende 17 sotto-modelli interdipendenti che rappresentano le complicanze più comunemente correlate al diabete (angina pectoris, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, stroke, malattia vascolare periferica, retinopatia diabetica, cataratta,

ipoglicemia, chetoacidosi diabetica, nefropatia, neuropatia, ulcerazione del piede/amputazione, edema maculare, acidosi lattica esclusivamente per il diabete di Tipo 2, edema periferico esclusivamente per il diabete di Tipo 2, depressione), ognuno dei quali è un modello di Markov che include differenti stati di salute che riflettono la severità/stato della complicanza. Inoltre, è stato incluso un sotto-modello per la mortalità non-specifica.

Le assunzioni sono state formulate sulla base dello studio DIAMOND (Beck R.W. et al. JAMA. 2017; 317: 371-8) e hanno incluso: HbA1c basale pari a 8.6%, variazione a 24 mesi nella HbA1c di -1.0% per gli utilizzatori di CGM vs -0.4% per gli utilizzatori di SMBG, disutilità di -0.0142 per gli eventi ipoglicemici non severi (NSHE) e eventi ipoglicemici severi (SHE) che non richiedono intervento medico e -0.047 per SHE che richiedono intervento medico.

I costi sono stati stimati a partire dalla prospettiva del sistema sanitario canadese. Le conseguenze sono state espresse in termini di guadagno nella Quality-Adjusted Life Years (QALY). Come da linee guida della Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) per l'analisi costo-efficacia, gli esiti clinici ed i costi sono stati scontati ad un tasso dell'1.5%.

I risultati ottenuti mostrano che il dispositivo G5 è associato ad un miglioramento di 3.35 nel QALY in confronto al SMBG in pazienti adulti sottoposti ad un regime multi-iniettivo giornaliero. Il rapporto costo-efficacia incrementale per G5 è risultato di \$33789 CAD/QALY. L'analisi della sensibilità ha dimostrato che i risultati sono più sensibili alle variazioni in riduzione percentuale degli eventi ipoglicemici e delle disutilità associate agli eventi ipoglicemici. Le variazioni nei livelli basali di HbA1c, l'incorporazione dei costi indiretti, variazioni nel tasso di sconto e l'utilità basale dei pazienti hanno avuto un impatto minimo sui risultati.

Gli autori sottolineano come il modello usato presenti la limitazione importante di non essere utilizzabile per il modello a lungo termine nella popolazione pediatrica ed adolescenziale poiché le equazioni di aggiustamento del rischio/progressione del fattore di rischio sono basati sulla popolazione adulta. Pertanto, sottolineano sempre gli autori, lo studio è stato condotto esclusivamente sulla popolazione adulta.

Gli autori concludono che il dispositivo G5 Mobile CGM è costo-efficace all'interno di una popolazione adulta con diabete di Tipo 1 e sottoposta ad un regime multi-iniettivo giornaliero assumendo una soglia canadese di disponibilità a pagare pari a \$50000 CAD/QALY.

Parole chiave: costo-efficacia, monitoraggio continuo del glucosio (GCM), dispositivi medici

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Dexcom, Inc., produttrice del dispositivo G5 e presso cui lavoravano i due autori.

Riferimento bibliografico:

Chaugule S, Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. J Med Econ. 2017. 11:1-8. doi: 10.1080/13696998.2017.1360312.

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) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
