



Newsletter numero 280 del 15.07.2020

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

- E Effetti dell'allopurinolo sulla progressione della malattia cronica renale
- Sicurezza dei farmaci in geriatria: stato dell'arte e nuove strategie
- Uso di benzodiazepine e rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso: Uno studio di popolazione
- Confronto del rischio di eventi cardiovascolari e decessi associati alla somministrazione di inibitori SGLT2 o di inibitori DPP-4: un'analisi dello studio di coorte multinazionale CVD-REAL 2
- Basi razionali dell'uso della medicina tradizionale cinese nel trattamento del COVID-19

Effetti dell'allopurinolo sulla progressione della malattia cronica renale

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

Elevati livelli sierici di urati rappresentano un fattore di rischio per la malattia cronica renale e, in particolare, per lo stadio finale della patologia. Studi osservazionali hanno evidenziato una correlazione diretta tra i livelli di urati e diversi esiti, quali l'albuminuria, l'insorgenza della malattia renale cronica al III stadio, eventi cardiovascolari e morte. Inoltre, i livelli di urati sono inversamente proporzionali al tasso di filtrazione glomerulare, nel senso che al ridursi di quest'ultima, i primi tendono verso l'aumento. Alla luce di ciò, non è ancora chiaro se elevati livelli di urati siano direttamente coinvolti nella progressione della malattia renale, se, invece, rappresentino dei biomarcatori della riduzione della funzionalità renale oppure entrambe. Studi clinici monocentrici con un periodo di osservazione breve (6-12 mesi) hanno dimostrato che trattamenti farmacologici in grado di ridurre i livelli di urati, quali l'allopurinolo o il febuxostat, potrebbero quanto meno rallentare la progressione della malattia renale cronica. Uno studio metanalitico, condotto dagli autori del presente articolo, aveva dimostrato che confrontando allopurinolo con i gruppi di controllo, si osservava in media una differenza in termini di variazione del tasso di filtrazione glomerulare di 3,1 mL al minuto per 1,73 m² di superficie corporea (Intervallo di confidenza -IC 95% -0.9 - 7.0), anche se tale risultato risentiva comunque della ridotta numerosità campionaria degli studi analizzati e del breve periodo di osservazione (11 mesi). Nell'anno 2016, in occasione di un congresso organizzato dalla National Kidney Foundation Americana, dalla rivalutazione delle evidenze disponibili è emersa la necessità di condurre ulteriori studi clinici sull'allopurinolo o febuxostat sia nella popolazione generale che in pazienti affetti da malattia renale cronica.

Date tali premesse, è stato disegnato il presente studio clinico controllato dal titolo "Controlled Trial of Slowing of Kidney Disease Progression from the Inhibition of Xanthine Oxidase (CKD-FIX)", con l'obiettivo di verificare se l'allopurinolo, farmaco in grado di ridurre i livelli sierici di urati, potesse rallentare la progressione della malattia renale cronica, in termini di tasso di filtrazione glomerulare, in un periodo di 104 settimane.

A tale scopo è stato condotto, dunque, il presente studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e multicentrico (con il coinvolgimento di 31 centri partecipanti). Sono stati arruolati pazienti con malattia renale allo stadio 3 o 4 (velocità di filtrazione glomerulare - eGFR compresa tra 15 e 59 ml al minuto per 1,73 m²) ad elevato rischio di progressione della patologia. In particolare, l'elevato rischio di progressione è stato così definito: rapporto tra albumina urinaria (misurata in mg) e creatinina (misurata in g) di 265 o più elevato oppure eGFR ridotta di almeno 3,0 ml al minuto per 1,73 m² nei 12 mesi precedenti (calcolata come la differenza tra la prima e l'ultima di almeno tre misurazioni dell'eGFR ognuna effettuata a distanza di almeno 4 settimane). I criteri chiave di esclusione sono stati storia di gotta, ipersensibilità all'allopurinolo e danno renale acuto non risolto nei tre mesi precedenti. I pazienti eleggibili sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere allopurinolo o placebo secondo un rapporto 1:1 mediante un algoritmo di allocazione adattativa al fine di ridurre l'eventuale sbilanciamento tra i due gruppi per le seguenti variabili: centro partecipante, stadio della malattia, albuminuria e diabete mellito (se presente o assente). Compresse di allopurinolo da 100 mg e di placebo sono state fornite dall'Aspen Pharma. Il periodo di osservazione di 104 settimane (pari a due anni) ha incluso la fase di graduale aumento del dosaggio (dose-escalation) di 12 settimane e la successiva fase di follow-up. Durante la fase di dose-escalation, la dose iniziale di allopurinolo o placebo era di 100 mg (una compressa) al giorno per via orale che, ogni 4 settimane, poteva essere aumentata fino ad un massimo di 3 somministrazioni giornaliere. Durante la fase di follow-up, i pazienti sono stati sottoposti ad esami clinici ogni 16 settimane. Sono stati ritirati dallo studio prima della 104esima settimana i pazienti sottoposti a dialisi per più di 30 giorni o a trapianto di reni. L'obiettivo primario dello studio è stata la variazione in termini di eGFR dal basale alla settimana 104, definita con l'equazione della Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) che è utilizzata per la stima della funzione renale in particolare nel range fisiologico. Le analisi di sensibilità sono state condotte mediante l'utilizzo sia dell'equazione CKD-EPI con la sola cistatina C e in combinazione con la creatinina che con l'equazione MDRD (Modification of Diet in Renal

Disease). Gli obiettivi secondari sono stati 1) la combinazione della riduzione del 40% della eGFR dal basale (confermata attraverso una seconda misurazione nella successiva visita programmata ad eccezione dell'ultima prevista da protocollo), stadio finale di malattia (dialisi per un periodo \geq di 30 giorni o trapianto renale) o decesso da tutte le cause; 2) la combinazione della riduzione del 30% dell'eGFR dal basale, stadio finale di malattia o morte da qualsiasi causa; singoli componenti degli esiti renali; pressione sanguigna, albuminuria e livelli sierici di urati; eventi cardiovascolari; ospedalizzazione per qualsiasi causa; qualità di vita misurata come punteggio al questionario "36-Item Short-Form Health Survey" (SF-36). Relativamente alla valutazione della tollerabilità sono stati inclusi tutti gli eventi avversi gravi e le reazioni avverse. Specifici esiti in termini di tollerabilità sono stati: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, rash, sindrome da ipersensibilità, anemia aplastica e trombocitopenia. Partendo dal presupposto che annualmente la riduzione dell'eGFR è di 3 ml al minuto per 1,73 m², prevedendo la perdita al follow-up del 5% della popolazione arruolata e un tasso di abbandono del 5%, lo studio ha previsto l'arruolamento di 620 pazienti (310 per singolo gruppo) per garantire, con una potenza del 90%, l'identificazione dell'attenuazione pari al 20% del declino dell'eGFR dopo due anni di follow-up. Tale differenza (0.6 ml al minuto per 1,73 m² l'anno) è al limite inferiore dell'intervallo di riduzione della pendenza eGFR da 0,5 a 1,0 ml al minuto per 1,73 m² all'anno per un periodo da 2 a 3 anni, associato ad un rischio (hazard ratio - HR) di circa 0,7 per l'esito clinico della malattia renale allo stadio terminale durante gli anni successivi, così come emerso da studi osservazionali e interventistici. L'esito primario è stato analizzato insieme con il tempo alla sospensione dallo studio al fine di accettare i dati relativi a pazienti usciti dalla sperimentazione a causa dell'evento morte o perché allo stadio finale di malattia prima della settimana 104. L'eGFR è stata analizzata nel tempo secondo un modello lineare misto con effetti fissi per il trattamento, il tempo, l'interazione tra trattamento-tempo, centrato rispetto all'eGFR al basale, con intercetta e pendenza casuale. L'effetto del trattamento è stato valutato come la variazione annuale dell'eGFR nel gruppo allopurinolo vs placebo. Tale valutazione ha incluso il tempo all'uscita dallo studio per cause conosciute (morte o stadio finale di malattia), analizzato mediante il modello parametrico di Weibull ad effetti casuali. Analisi per sottogruppi sono state effettuate includendo secondo un modello lineare misto ad effetti fissi per l'interazione del trattamento, considerando il tempo come variabile continua. Gli esiti secondari continui sono stati misurati mediante l'utilizzo dei modelli di analisi combinati. Gli esiti secondari binari sono stati analizzati mediante un modello di regressione binomiale al fine di ottenere le stime dei rischi ad IC al 95%. Mediante un modello di regressione di Cox, è stata poi effettuata un'analisi post hoc per esiti secondari binari. La relazione tra eventi avversi gravi, reazioni avverse e allopurinolo o placebo è stata analizzata mediante il test del chi quadrato. Da marzo 2014 a dicembre 2016, un totale di 369 pazienti sono stati allocati in maniera random a ricevere allopurinolo (185 pazienti) o placebo (184 pazienti). Il comitato coordinatore dello studio ha deciso di interrompere ulteriori arruolamenti a causa di un tasso di reclutamento più lento del previsto che ha reso improbabile che il numero di partecipanti raggiungesse l'obiettivo previsto entro un lasso di tempo ragionevole. 6 pazienti, tre per ogni gruppo, hanno abbandonato lo studio subito dopo la randomizzazione, i restanti 363 pazienti ha ricevuto almeno una dose del trattamento assegnato in maniera casuale e inclusi nella valutazione dell'esito primario. Al termine della 12esima settimana di dose-escalation, 126 (69%), 17 (9%) e 9 (5%) dei 182 pazienti del gruppo allopurinolo avevano assunto rispettivamente, 3, 2 e 1 compressa al giorno. Nel gruppo placebo, 126 pazienti (70%), 27 (15%) e 10 (6%) sono stati trattati rispettivamente con 3, 2 e 1 compressa al giorno. Durante il periodo di follow-up di 104 settimane, 54 pazienti (30%) del gruppo allopurinolo e 45 (25%) del gruppo placebo ha sospeso il trattamento assegnato. In totale, 132 pazienti (73%) del gruppo allopurinolo e 144 (80%) del gruppo placebo ha portato a termine il periodo di 104 settimane di follow-up. I pazienti assegnati ad allopurinolo ha assunto il farmaco per una media di 75,8 settimane, quelli assegnati al gruppo di controllo hanno ricevuto il placebo per un tempo medio di 83,0 settimane. Le caratteristiche al basale dei pazienti, ad eccezione della causa primaria di malattia renale, sono risultate bilanciate tra i due gruppi. La media dell'eGFR è stata di 31,7 \pm 12,0 ml al minuto per 1,73 m², il rapporto mediano tra albumina:creatinina è risultato pari a 716,9 (intervallo interquartile, 244,3 - 1857). La media dei livelli sierici di urati è stata di 8,2 \pm 1,8 mg per decilitro (490 \pm 110 μ mol per litro). La variazione dell'eGFR non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi (-3.33 ml al minuto per 1.73 m² per anno [IC 95%,

-4,11 - -2,55] e -3,23 ml per minuto per 1,73 m² per anno [IC 95%, -3,98 - -2,47]; differenza media, -0,10 ml per minuto per 1,73 m² per anno [IC 95%, -1,18 - 0,97]; P = 0,85). Lo stesso risultato è emerso anche dalle ulteriori analisi di sensibilità effettuate. Da un'analisi ad interim di futilità è emerso che una differenza clinicamente apprezzabile, con una potenza pre-determinata del 90%, di 0,6 ml al minuto per 1,73 m² per anno si sarebbe osservata in 1 solo paziente su 1000. Pertanto, da un ricalcolo della numerosità campionaria, mantenendo un tasso di interruzione del 30%, è emerso che la popolazione da arruolare era di 1006 pazienti, mostrando un indice di futilità dell'83%. Alla luce dell'analisi di futilità, lo studio è stato poi interrotto precocemente. L'esito secondario composito, ovvero combinazione della riduzione del 40% della eGFR dal basale, stadio finale di malattia (dialisi per un periodo ≥ di 30 giorni o trapianto renale) o decesso da tutte le cause si è osservato in 63 pazienti (35%) del gruppo allopurinolo e in 51 (28%) del gruppo placebo (rapporto di rischio, 1,23; IC95% 0,90 - 1,67; hazard ratio HR 1,34; IC 95%, 0,92 to 1,93). Risultati simili sono emersi anche per il secondo esito composito, ovvero la combinazione della riduzione del 30% dell'eGFR dal basale, stadio finale di malattia o morte da qualsiasi causa (rapporto di rischio, 1,13; IC 95%, 0,89 - 1,44; HR, 1,23; IC 95%, 0,90 - 1,69). In media i livelli sierici di urati nel gruppo allopurinolo si sono ridotti a 5,1 mg per decilitro (IC95% 4,8 - 5,3) (300 μmol per litro [IC 95%, 290 - 320]) alla 12esima settimana per poi assestarsi a 5,3 mg per decilitro (IC 95%, 5,1 - 5,6) (320 μmol per litro [IC 95%, 300 - 330]) fino alla settimana 104. Nel gruppo placebo, alla 12esima settimana, i livelli sierici di urati in media è stato di 8,2 mg per decilitro (IC 95%, 7,9 - 8,5) (490 μmol per litro [IC 95%, 470 - 510]) ed è rimasto a 8,2 mg per decilitro (IC 95%, 7,9-8,4) (490 μmol per litro [IC 95%, 470 - 500]) per la durata del follow-up. In generale, la differenza media dei livelli sierici di urati, correggendo per i valori al basale, è stata di -2,7 mg per decilitro (IC 95%, -3,0 - -2,5), (-160 μmol per litro; IC 95%, -180 - -150). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di rapporto albumina:creatinina, pressione sistolica o diastolica e qualità di vita. La frequenza di eventi avversi gravi è risultata simile tra i due gruppi (46% nel gruppo allopurinolo e 44% nel gruppo placebo). Il decesso si è osservato per 11 pazienti del gruppo allopurinolo (6%) e 6 del gruppo placebo (3%). Non sono risultate differenze in termini di rischio di reazioni avverse non gravi, incluso il rash.

Il presente studio clinico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, interrotto precocemente, non ha dimostrato che l'allopurinolo è più efficace del placebo nel rallentare la progressione della riduzione dell'eGFR in un periodo di 104 settimane, in pazienti con malattia renale cronica al III o al IV stadio e ad elevato rischio di progressione della patologia.

Riferimento bibliografico: Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, Clarke P, Dalbeth N, Day RO, de Zoysa JR, Douglas B, Faull R, Harris DC, Hawley CM, Jones GRD, Kanellis J, Palmer SC, Perkovic V, Rangan GK, Reidlinger D, Robison L, Walker RJ, Walters G, Johnson DW; CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2504-2513. doi: 10.1056/NEJMoa1915833. PMID: 32579811.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dal National Health and Medical Research Council of Australia e dall'Health Research Council of New Zealand

Parole chiave: allopurinolo, malattia renale cronica, velocità di filtrazione glomerulare.

Sicurezza dei farmaci in geriatria: stato dell'arte e nuove strategie

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Il prolungamento dell'aspettativa di vita è uno dei più grandi successi dell'innovazione farmaceutica; paradossalmente, questi stessi nuovi farmaci non sono però stati sviluppati nei pazienti anziani che ne sono i primi consumatori. Tuttavia, l'avanzare dell'età comporta una serie di modificazioni fisiologiche, farmacologiche e sociali, oltre alla necessità di politerapie, che influenzano la risposta al farmaco rispetto a quanto noto dagli studi clinici sulla

popolazione adulta, con conseguente potenziale fallimento terapeutico o comparsa di reazioni avverse (ADR).

In questo *leading article* sono stati discussi i principali fattori che possono influenzare il rischio di eventi avversi, incluse l'inefficacia terapeutica, e sono state proposte alcune strategie per ridurre al minimo questi rischi.

Considerazioni sulla farmacocinetica

A fronte del fatto che la fase di assorbimento di un farmaco non sembra essere inficiata dall'effetto dell'invecchiamento, la riduzione del volume di acqua corporea e della massa magra, insieme all'aumento della massa grassa comportano modifiche in fase di distribuzione con una diminuzione del volume di distribuzione e della clearance renale dei farmaci idrofili e un aumento dello stesso per quelli lipofili, come le benzodiazepine, con conseguente prolungamento dell'emivita e degli effetti a lungo termine, anche dopo interruzione del trattamento.

Alterazioni del metabolismo epatico possono aumentare la biodisponibilità dei farmaci così come ridurla in caso di pro-farmaci che necessitano della bio-attivazione. La clearance renale può ridursi con importanti conseguenze per farmaci idrosolubili a stretto range terapeutico, con potenziale accumulo e comparsa di ADR. In ultimo, alcune morbilità caratteristiche della popolazione geriatrica, come diabete, osteoartrite, insufficienza epatica e cardiaca, possono contribuire ad alterare la quota delle proteine plasmatiche e della fase II del metabolismo epatico.

Considerazioni sulla farmacodinamica

Modifiche a livello dell'interazione farmaco-recettore, come variazioni del numero di recettori o dell'affinità recettoriale o della risposta cellulare possono impattare notevolmente sulle caratteristiche farmacodinamiche. Se da un lato osserviamo una diminuita risposta ai farmaci β -adrenergici agonisti e antagonisti, dall'altro si evidenzia un aumento della risposta terapeutica per farmaci come i calcio antagonisti che possono dare un effetto antiipertensivo iniziale importante dovuto alla riduzione della risposta dei barocettori alla diminuzione della pressione arteriosa. Alcuni farmaci, in particolare quelli che agiscono sul sistema nervoso centrale, possono indurre una risposta esagerata nel paziente anziano, a causa di alterazioni dei livelli di ormoni, neurotrasmettitori e recettori che diminuiscono la biodisponibilità di glucosio e ossigeno e aumentano la permeabilità della barriera ematoencefalica. Farmaci dopaminergici possono causare specialmente nella popolazione anziana reazioni extrapiramidali, aritmie e ipotensione posturale, così come alcune benzodiazepine che, a causa di un maggior effetto sedativo rispetto ad altre, possono provocare caduta e frattura all'anca a seguito dell'ipotensione posturale. L'invecchiamento comporta anche un significativo rimodellamento e declino del sistema immunitario, con una maggiore suscettibilità al rischio di infezioni, carcinoma e patologie autoimmunitarie; il conseguente incremento di citochine pro-infiammatorie comporta una maggiore sensibilità a risposte immunologiche in caso di assunzione di farmaci biologici.

Comorbilità e politerapia

Evidenze scientifiche denunciano che il 55% dei pazienti anziani assumono tra i 5 e i 9 farmaci al giorno e il 14% oltre 10 farmaci, con un aumento esponenziale del rischio di comparsa di ADR dovute a interazioni farmaco-farmaco o interazioni tra un farmaco e le altre patologie sottostanti, aggravandole o aumentando il numero di comorbilità. Ad esempio, molti dei farmaci più utilizzati in geriatria, anche in politerapia, antispastici, broncodilatatori, miorilassanti, antistaminici, farmaci psicotropici e antiparkinson, antiaritmici, antiipertensivi hanno in comune lo stesso effetto anticolinergico che accumulandosi può dare alterazioni fisiche e mentali, creando un pericoloso circolo vizioso che comporta, paradossalmente, un aggravamento dello stato di salute del paziente.

Aderenza al trattamento

In contrasto con la *real world evidence*, alcuni dati clinici suggerivano un'alta aderenza al trattamento in pazienti in terapia cronica che oscillava tra il 43 e il 78%. Nella pratica clinica, invece, l'aderenza a due anni di trattamento con statine in pazienti con storia di sindrome

coronarica acuta è stata stimata del 40,1%, in quelli con sindrome coronarica cronica del 36,1% mentre in prevenzione primaria era scesa al 25,4%. La scarsa aderenza al trattamento cronico, che non è limitata solo alle statine, può essere dovuta alla mancanza di significato che il trattamento assume per il paziente. Ecco perché, al fine di migliorare l'aderenza alla terapia, gli autori suggeriscono un *approccio paziente-centrico*. Una volta ottenuta una diagnosi e iniziata la terapia come unica strategia per gestire la malattia, il paziente (e il suo medico) monitoreranno l'evoluzione dei sintomi, in base alle loro aspettative. Se, in maniera errata, attribuiranno la sintomatologia alla terapia in corso piuttosto che alla malattia sottostante, potrebbero decidere di interrompere o modificare la dose di trattamento. Del resto, è molto più semplice aspettarsi che un trattamento dia una risposta immediata piuttosto che ritardata, soprattutto se in prevenzione. Questo concetto è ancora più forte per i pazienti anziani con diverse morbidità, per i quali gli obiettivi di un trattamento sono mantenere una buona qualità di vita, preservare uno stato di indipendenza funzionale nelle attività quotidiane e non manifestare ADR piuttosto che aumentare l'aspettativa di vita. Detto ciò, ritornando alla scarsa aderenza al trattamento con statine, una diminuzione del colesterolo che riduce il rischio cardiovascolare a lungo termine potrebbe non essere considerata importante dal paziente anziano soprattutto se il prezzo da pagare è l'insorgenza di ADR.

Diversità e fragilità della popolazione anziana

Nell'ottica di migliorare l'aderenza e la compliance al trattamento tramite un approccio *paziente-centrico*, è necessario considerare che l'invecchiamento è un processo estremamente individuale che dipende da 5 fattori: genetica, nutrizione, stile di vita, ambiente e caso che insieme contribuiscono a caratterizzare la fragilità del paziente anziano. La fragilità è stata definita da *Fried et al.* come una "sindrome fisiologica" che non è sinonimo di comorbidità né di invalidità, bensì la comorbidità è un suo fattore di rischio e l'invalidità un suo esito. È stato proposto di suddividere i pazienti anziani proprio in base alla fragilità come pazienti non fragili, pazienti con fragilità di medio livello e paziente fragile.

Popolazione anziana e sperimentazione clinica

I limiti di inclusione della popolazione anziana negli studi clinici rappresentano un'altra importante criticità da affrontate per migliorare il trattamento farmacologico. Difatti anche studi clinici su trattamenti di patologie con alta prevalenza nella popolazione anziana tendono ad arruolare poco questa categoria di pazienti, a cui saranno principalmente destinati questi trattamenti in pratica clinica. Se da un lato è stato osservato un aumento del numero di studi clinici di fase II e III nella popolazione anziana, dall'altro continuano a scarseggiare i pazienti anziani negli studi clinici di fase I, il cui obiettivo principale è la valutazione della farmacocinetica. Del resto, questi limiti si fondano su importanti considerazioni etiche soprattutto relative al rischio "evitabile" di sottoporre una popolazione già compromessa ad una tossicità del farmaco non ancora ben definita.

Sono state proposte possibili strategie per superare queste barriere di accesso dei pazienti anziani agli studi clinici, in accordo alla loro classificazione come limiti intrinseci alla tipologia di studio, legati al paziente o allo sperimentatore.

In genere, il disegno di uno studio clinico si basa sull'obiettivo di dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un farmaco nell'uomo, escludendo quel gruppo di pazienti che, per le proprie caratteristiche, potrebbe interferire con la conduzione dello studio stesso e compromettere la corretta identificazione del profilo rischio-beneficio del farmaco. Pertanto, tra i criteri di esclusione non rientra specificamente l'età del paziente ma lo stato di comorbidità, l'uso di farmaci concomitanti, la ridotta aspettativa di vita, il deterioramento fisico e cognitivo, tutte caratteristiche, nel complesso, di un paziente fragile, piuttosto che anziano. Pertanto gli autori suggeriscono di ridurre al minimo i limiti di esclusione dei pazienti anziani ma piuttosto di condurre analisi separate nella sottopopolazione con specifiche caratteristiche di fragilità al fine di evitare qualsiasi impatto sui risultati finali.

Il paziente anziano può presentare forme di invalidità che possono limitarne la guida e quindi rendere impraticabile il raggiungimento del centro sperimentale; possono, inoltre, soffrire di disturbi cognitivi, dell'udito o del linguaggio che possono rendere difficoltosa la comunicazione e la comprensione del consenso informato e dei rischi e benefici legati alla loro partecipazione allo studio. Pertanto, si potrebbe venire incontro alle loro necessità tramite un programma

adeguato, garantendo o rimborsando il trasferimento presso il centro, provvedendo a rampe, ascensori e sedie a rotelle per tutti i pazienti con difficoltà/disabilità motorie.

Infine, lo sperimentatore potrebbe considerare di dedicare più tempo alla comunicazione con il paziente e alla spiegazione del protocollo, di semplificare il consenso informato e garantire la flessibilità nella programmazione delle visite.

Strategie di monitoraggio terapeutico in geriatria

In assenza di sufficienti dati clinici, il medico curante nella pratica clinica riveste un ruolo fondamentale per assicurare che i benefici di un trattamento terapeutico appropriatamente scelto siano superiori ai rischi.

A tal fine sono stati sviluppati strumenti in grado di predire il rischio di ADR, come GerontoNET, ADRROP, PADR-EC, che, tuttavia, probabilmente a causa della difficoltà di captare in un unico strumento le numerose variabili che possono contribuire ad una ADR, non hanno mostrato un sufficiente livello di predittività delle ADR.

Pertanto, la scelta del farmaco più appropriato per un paziente può essere fatta sulla base del giudizio clinico o sulla base di alcuni criteri prestabiliti. Nel primo caso, la decisione del clinico si basa sulle informazioni raccolte dal medico e sulla conoscenza delle attitudini e dei comportamenti del paziente. Nel secondo caso, il medico consulterà evidenze pubblicate (*evidence-based medicine*), opinioni di esperti e linee guida sui farmaci da evitare o da usare con cautela nei pazienti anziani e in alcune condizioni (criteri Beers, criteri "START and STOPP", FORTA) e deciderà sulla base delle informazioni riguardanti la sottopopolazione a cui il paziente appartiene; la consultazione non deve mai rimpiazzare il giudizio clinico.

In aggiunta, per ottimizzare la terapia è essenziale una revisione periodica del trattamento, in relazione alla progressione della malattia cronica e agli obiettivi terapeutici. Si dovrebbe partire con lo stilare una lista dei farmaci che il paziente assume, aggiornandola in caso di visite specialistiche, di accesso al pronto soccorso, di trasferimento da una struttura ospedaliera ad un centro di riabilitazione, di assunzione di farmaci da banco o prodotti fitoterapici o nel caso non stia assumendo i farmaci prescritti. Il medico o il farmacista dovrebbe periodicamente controllare l'appropriatezza delle prescrizioni alla luce dei continui aggiornamenti, documentare eventuali switch e condividere la lista con altri operatori sanitari che interagiscono con il paziente. Idealmente, tale documento dovrebbe anche contenere informazioni su comorbilità ed esami clinici, stato cognitivo e fisico. Questo tipo di valutazione complessiva, sebbene sia stato dimostrato migliorare la qualità di vita del paziente anziano, resta un ideale, in quanto richiederebbe tempo e una specifica formazione in campo geriatrico e farmacoterapia da parte dei sanitari.

In questo contesto, il *Clinical Decision Support Systems* (CDSS) potrebbe rappresentare uno strumento più rapido e pratico di supporto al clinico all'atto prescrittivo di un trattamento nel paziente anziano o complesso. Si tratta di un database che raccoglie tutte le informazioni sui farmaci prescritti e fornisce dei messaggi di *alert* in caso di rischio di allergie, dose non corretta, interazioni farmaco-farmaco, prescrizioni contrasto con le attuali linee guida. Ovviamente il sistema dovrebbe essere implementato con degli algoritmi in grado di valutare tutte le caratteristiche del paziente in modo da consentire di "confezionare" la prescrizione su misura del paziente, per evitare che un qualsiasi *warning* sollevato dal sistema in caso di interazioni farmacologiche o politerapia possa comportare il "deprescribing" da parte del medico.

Foglietti illustrativi, forme farmaceutiche e confezionamento "a misura" delle persone anziane

Diverse evidenze hanno dimostrato che il foglietto illustrativo, che diventa essenziale consultare nel caso di politerapia, è di difficile interpretazione, ancor di più per gli anziani che in generale possono avere un declino cognitivo. L'introduzione di immagini o grafici con schemi e orari posologici può aiutare a capire le istruzioni di somministrazione e ricordare la posologia e i tempi di assunzione, così da ridurre il rischio di errori di somministrazione.

In attesa di queste modifiche, sia medici che farmacisti potrebbero aiutare il paziente a trascrivere il dosaggio e la frequenza di assunzione o sul foglietto illustrativo o sul confezionamento.

Allo stesso modo, anche la forma farmaceutica e il confezionamento di un farmaco dovrebbero essere studiati per venire incontro alle necessità della popolazione anziana e aiutare il paziente ad aderire al trattamento. In questa fascia di età possono subentrare disagi ad ingoiare una

pillola o magari ad aprire una confezione per un paziente con i disturbi del Parkinson o ancora a dover dividere delle compresse già piccole in caso di necessità di modificare il dosaggio. Il *Multi-Dose Dispensing Systems*, un sistema che automaticamente dispensa il numero di minicompresse da assumere in determinati orari, potrebbe essere adottato per ridurre al minimo questi disagi e minimizzare il rischio di errori di somministrazione da sotto-dosaggio o sovradosaggio, oltre che aumentare l'aderenza al trattamento.

Migliorare il profilo beneficio-beneficio negli anziani nella fase post-approvazione del farmaco

Alla luce dei limiti di inclusione dei pazienti anziani negli studi clinici pre-marketing, la sorveglianza del farmaco nella fase post-marketing assume una rilevanza particolare per migliorare il profilo beneficio-rischio in questa popolazione. Difatti, come per la popolazione pediatrica, nella fase di identificazione di nuovi segnali di sicurezza a partire dalle ADR segnalate nelle banche dati di farmacovigilanza, sarebbe utile stratificare le analisi all'interno della fascia d'età anziana, ma diventa improbabile riuscire a suddividerle in base alla fragilità. Una strategia proposta è di considerare per i singoli casi le informazioni disponibili su comorbidità, numero di farmaci concomitanti, necessità di utilizzare un farmaco a diversi dosaggi e rischio di interazioni.

La popolazione geriatrica presenta delle caratteristiche diverse dalla popolazione adulta che si traducono in diverse risposte al trattamento. Sono state proposte diverse strategie per valutare sicurezza e appropriatezza dei trattamenti alla luce del fatto che, all'interno della stessa popolazione, si distingue un sottogruppo di pazienti fragili le cui necessità devono essere considerate nelle fasi di sviluppo, valutazione, dosaggio, e confezionamento di un farmaco.

Conflitto di interesse: Furlan G lavora presso l'azienda Pfizer mentre gli altri autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: popolazione anziana, sicurezza dei farmaci, strategie di analisi.

Riferimento bibliografico

Furlan G, et al. Drug Safety in Geriatric Patients: Current Status and Proposed Way Forward. Drug Safety, doi.org/10.1007/s40264-020-00949-w

Uso di benzodiazepine e rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso: Uno studio di popolazione

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Alcuni farmaci psicotropi, come gli antidepressivi triciclici tradizionali e i nuovi antidepressivi, come gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, sono associati alla comparsa di glaucoma acuto ad angolo chiuso (AACG). L'AACG è causato da una rapida compromissione del deflusso dell'umor acqueo dovuto alla chiusura dell'angolo iridocorneale. L'AACG è una condizione di emergenza che si manifesta con forte dolore agli occhi, mal di testa e disturbi visivi dovuti a un improvviso aumento della pressione intraoculare. Il verificarsi di tale evento può portare alla cecità.

Le benzodiazepine (BZD), una delle classi di farmaci più frequentemente prescritte in psichiatria, mostrano effetti rilassanti sui muscoli e, quindi, possono influenzare il muscolo sfintere della pupilla nell'iride, il quale determina l'angolo iridocorneale. Pertanto, le BZD sono controindicate nei pazienti con AACG. Tuttavia, non vi sono prove cliniche sufficienti per stabilire se le BZD inducano o peggiorino l'AACG. Solo due casi clinici hanno dimostrato che l'uso di BZD è associato ad un aumentato rischio di AACG quando usato contemporaneamente ad altri farmaci psicotropi. Uno studio precedente, invece, aveva dimostrato una possibile associazione tra aumento del rischio di AACG e uso di BZD nei primi mesi di utilizzo, in pazienti più anziani. Non è chiaro se le BZD siano associate al rischio di sviluppare AACG anche nelle altre fasce di età. Inoltre, poiché i principali fattori di rischio per l'AACG includono alcune

caratteristiche anatomiche, come la ristrettezza degli angoli iridocorneali, bisogna valutare se questo effetto delle BZD si verifichi in tutti gli individui sensibili.

Con questo studio gli autori hanno voluto valutare se l'utilizzo delle BZD sia associato ad un aumentato rischio di AACG in tutte le fasce di età adulta e quale tipo di BZD sia maggiormente associato allo sviluppo di tale patologia.

I dati analizzati nel presente studio sono stati raccolti dal database nazionale del National Health Insurance Service (NHIS), che contiene informazioni circa le diagnosi (effettuate utilizzando la classificazione internazionale delle malattie) e i trattamenti (es. farmaci prescritti) relativi all'intera popolazione sudcoreana. Le informazioni relative ai farmaci prescritti includevano la data di prescrizione, il nome generico e il dosaggio del farmaco, la durata del trattamento e la via di somministrazione. Questo studio è stato approvato dall'Institution Review Board (IRB) di un ospedale universitario.

Per valutare l'associazione tra uso di BZD e rischio di AACG gli autori hanno effettuato uno studio di tipo case-crossover. Si tratta di una variante dello studio caso-controllo, utilizzata spesso per valutare l'effetto dell'esposizione a breve termine su un esito acuto. L'esposizione viene valutata in diversi periodi di tempo e i dati dei soggetti in studio nei periodi precedenti fungono da propri controlli. Di conseguenza, questa tipologia di studio elimina automaticamente gli effetti dei confondenti invariabili tra persone.

L'outcome primario era rappresentato dalle nuove diagnosi di AACG. Nel database NHIS gli autori hanno identificato, utilizzando dei codici diagnostici, i pazienti con diagnosi di glaucoma ad angolo chiuso tra il 1° gennaio 2012 e il 31 dicembre 2016 (N=66.218). Sono stati esclusi i pazienti per i quali non veniva riportata l'età, che avevano <20 anni e quelli con una diagnosi di AACG precedente al 2013. Dei restanti 53.573 pazienti con glaucoma ad angolo chiuso di nuova diagnosi (1° gennaio 2013-31 dicembre 2016), sono stati ritenuti eleggibili per lo studio solo i pazienti trattati con iridotomia laser entro 3 giorni dalla diagnosi (N=11.093). Sono stati successivamente esclusi dall'analisi i pazienti con la prima prescrizione di BDZ alla data di diagnosi di AACG e quelli senza alcuna prescrizione di BZD sia prima della diagnosi che tra il 1° gennaio 2013 e il 31 dicembre 2016. I restanti 6.709 pazienti, con una nuova diagnosi di AACG e con almeno una nuova prescrizione di BDZ prima di tale diagnosi, sono stati selezionati per l'analisi dei dati.

L'uso delle BZD è stato valutato in ciascun paziente per un periodo di 30 giorni prima la diagnosi di AACG (caso) e per tre precedenti periodi di controllo consecutivi (controlli). Gli autori non solo hanno valutato gli effetti di ciascuna BZD singolarmente, ma le hanno raggruppate in base alla loro emivita: a breve durata d'azione (emivita <24 ore) e a lunga durata (emivita \geq 24 ore).

Lo studio case-crossover può controllare i confondenti invariabili nel tempo, come i fattori genetici, ma non quelli variabili nel tempo, che potrebbero modificarsi tra il caso e i periodi di controllo, come i farmaci concomitanti. Pertanto, nell'analisi sono stati inclusi i seguenti farmaci concomitanti, considerati come possibili fattori confondenti che variano nel tempo all'interno del paziente: zolpidem e antipsicotici, frequentemente prescritti con le BZD, e antidepressivi, antistaminici, (anti)colinergici, adrenergici, anticoagulanti e corticosteroidi sistemici, farmaci spesso segnalati come associati con AACG.

Il campione di studio è stato analizzato mediante una statistica descrittiva. Le età dei pazienti sono state classificate in quattro fasce di età: 20-39, 40-64, 65-84 e \geq 85 anni. Sono state valutate comorbidità mediche (manifestatesi almeno una volta durante il caso o i periodi di controllo) come ipertensione, diabete mellito, iperlipidemia e malattia cerebrovascolare, in quanto probabilmente associate all'insorgenza di AACG. Per valutare il rischio di AACG associato all'uso di BZD, è stata utilizzata la regressione logistica condizionale, aggiustata per i farmaci concomitanti, in modo da determinare l'odds ratio per l'uso di BZD nei periodi del caso rispetto ai periodi di controllo. È stata eseguita anche un'analisi stratificata per fascia di età, sesso e comorbidità mediche. Infine, sono state condotte analisi di sensibilità utilizzando finestre temporali diverse sia per i casi che per i periodi di controllo. Valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Dei 6.709 pazienti inclusi nello studio, il 78,9% erano femmine e il 61,2% aveva un'età compresa tra 65 e 84 anni. L'iperlipidemia era la comorbidità predominante. I farmaci concomitanti più frequentemente prescritti sono stati gli (anti-)colinergici (98,3%), gli

adrenergici (96,9%), gli antistaminici (95,5%) e corticosteroidi sistemici (92,9%). È emerso che l'uso di BZD nel periodo di 30 giorni prima la diagnosi di AACG è associato a un rischio di sviluppare tale patologia di 1,40 volte superiore. Il rischio di AACG era simile tra le BZD a breve durata (OR=1,40) e a lunga durata d'azione (OR=1,33). Tra le BZD a breve durata d'azione, il bromazepam è stato associato ad un più alto rischio di AACG (OR=1,94), seguito da triazolam (OR=1,54), lorazepam (OR=1,50), tofisopam (OR=1,34) e alprazolam (OR=1,26). Tra le BZD a lunga durata d'azione, solo il flunitrazepam e il diazepam erano significativamente associati ad un aumentato rischio di AACG (OR=2,01 e OR=1,31 rispettivamente).

I risultati delle analisi nei sottogruppi di età hanno mostrato che il rischio di AACG è maggiore nei pazienti di età compresa tra 65 e 84 anni, seguito da quelli di età compresa tra 40 e 64 anni. Il sesso dei pazienti non ha influenzato l'associazione tra uso di BZD e rischio di AACG. Tra le comorbidità esaminate, l'ipertensione ha mostrato il rischio più elevato di AACG (OR=3,43), seguito da malattia cerebrovascolare (OR=2,28) e iperlipidemia (OR=1,34). I risultati delle analisi di sensibilità utilizzando finestre temporali diverse per i casi e i periodi di controllo erano coerenti con quelli dell'analisi principale.

Con questo studio gli autori hanno dimostrato che l'uso delle BZD è associato al rischio di sviluppare AACG, sottolineando, quindi, l'importanza di uno screening iniziale nella prescrizione delle BZD per potenziali effetti oculari dannosi. Comprendere i potenziali effetti nocivi delle BZD favorirà un uso più razionale di questi farmaci e migliorerà la qualità delle cure.

Riferimento bibliografico: Kim WJ, Li J, Oh IS, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Acute Angle-Closure Glaucoma: A Population-Based Case-Crossover Study. *Drug Saf.* 2020; 43(6):539-547.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse rilevanti per questo studio.

Parole chiave: glaucoma acuto ad angolo chiuso, benzodiazepine, studio case-crossover.

Confronto del rischio di eventi cardiovascolari e decessi associati alla somministrazione di inibitori SGLT2 o di inibitori DPP-4: un'analisi dello studio di coorte multinazionale CVD-REAL 2

A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano

Il diabete di tipo 2 è associato a un aumento di rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari, quali insufficienza cardiaca, infarto del miocardio e ictus, che rappresentano la prima causa di morte nei pazienti diabetici.

Gli inibitori del cotrasportatore 2 sodio/glucosio (Sodium Glucose Cotransporter 2 - SGLT2) sono farmaci ipoglicemizzanti ampiamente utilizzati nel trattamento del diabete di tipo 2. Come evidenziato da diversi studi, tali farmaci, usati da soli o come terapia addizionale, sembrano ridurre significativamente il rischio di gravi eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 affetti da malattie cardiovascolari aterosclerotiche o renali croniche e il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con diabete di tipo 2 sia con che senza malattia cardiovascolare aterosclerotica conclamata. Pertanto, gli inibitori SGLT2 sono fortemente raccomandati in pazienti con diabete di tipo 2 e conclamata malattia cardiovascolare aterosclerotica o con alto rischio di insufficienza cardiaca, così come in pazienti con malattia renale cronica.

Gli inibitori della dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4), così come gli inibitori SGLT2, sono una recente classe di farmaci usati frequentemente come terapia di seconda linea nel controllo del diabete di tipo 2. Ad oggi, gli inibitori DPP-4 non hanno mostrato effetti su eventi ischemici o morte cardiovascolare e nessun effetto sull'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Per tale ragione sono farmaci ideali per il confronto negli studi di farmaco epidemiologia il cui obiettivo è la valutazione degli eventi cardiovascolari associati a farmaci ipoglicemizzanti. Nello studio EMPRISE, condotto su dati raccolti in database statunitensi commerciali e federali, l'uso di un inibitore SGLT-2, empagliflozin, è stato associato ad un rischio minore di ospedalizzazione per

insufficienza cardiaca rispetto all'inibitore DPP-4 sitagliptina, ma non sono stati analizzati altri esiti cardiovascolari. In uno studio condotto su registri scandinavi dei nuovi pazienti in trattamento con inibitori SGLT 2 O DPP-4, gli inibitori SGLT2 sono stati associati ad un basso rischio di insufficienza cardiaca rispetto agli inibitori DPP-4, ma non ai principali eventi cardiovascolari. I dati a livello globale, in particolare al di fuori degli Stati Uniti e dell'Europa, sono carenti e, limitati all'insufficienza cardiaca.

Pertanto, è stato condotto uno studio multinazionale sulla reale pratica clinica su dati proveniente da un'ampia area geografica, allo scopo di completare i dati esistenti relativi all'insorgenza di eventi cardiovascolari e colmare il gap relativo all'efficacia rispetto ad altri ipoglicemizzanti, nello specifico inibitori DPP-4, degli inibitori SGLT2 sul rischio cardiovascolare.

Lo studio, che ha analizzato i dati provenienti dal trial multinazionale e coortico CVD-REAL2, è stato condotto a partite dalle cartelle cliniche anonime di 13 regioni distribuite tra Asia Pacifica, Medio Oriente, Europa e Nord America (Australia, Canada, Danimarca, Germania, Israele, Giappone, Norvegia, Singapore, Corea del Sud, Spagna, Svezia, Taiwan e USA) e ha valutato il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, decesso per tutte le cause, l'associazione di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e decesso, infarto del miocardio e ictus tra nuovi pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 o DPP-4. A tale scopo, sono stati selezionati tutti i pazienti con diagnosi standard di diabete di tipo 2 ed età superiore a 18 anni, in trattamento per la prima volta con un inibitore SGLT2 o DPP-4, la cui data di prima prescrizione o dispensazione rientrava in uno specifico range differente per ogni regione, e senza nessun uso di uno dei farmaci appartenenti alle due classi nei precedenti 12 mesi, onde evitare errori nella valutazione. I pazienti con concomitante trattamento con farmaci appartenenti ad entrambe le classi in oggetto sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati seguiti periodicamente dalla data di inizio fino alla fine dello studio, alla sospensione del trattamento, alla data di insorgenza del primo esito cardiovascolare o all'ultima data di registro dei dati nei database di riferimento e sono stati suddivisi in due gruppi analizzati separatamente e confrontati: il primo gruppo in trattamento con un inibitore SGLT2 e il secondo gruppo in terapia con un inibitore DPP-4. Per ogni gruppo, sono stati valutati l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, tutte le cause di morte, l'associazione di questi due esiti, l'insorgenza di infarto del miocardio non fatale e di ictus non fatale.

Per ogni paziente, l'analisi è stata effettuata tramite applicazione del propensity score, aggiustato per variabili potenzialmente confondenti, applicato separatamente in ogni regione. Sulla base del propensity score, i pazienti in trattamento con SGLT2 sono stati abbinati 1:1 (propensity matching 1:1) con i pazienti in trattamento con DPP-4. Inoltre, tutte le variabili categoriche sono state descritte come frequenze e percentuali, mentre le variabili continue come medie e deviazioni standard (DS).

È stato valutato il tasso di incidenza di ogni esito nei gruppi di trattamento. È stata inclusa solo la prima manifestazione di ogni esito e il tasso di incidenza grezzo è stato calcolato come numero degli eventi divisi per il totale di numero annuale di persone a rischio. Modelli Cox per il rischio proporzionale, presentati come hazard ratio (HR) e intervallo di confidenza (CI) del 95% per ogni esito, sono stati utilizzati per il confronto tra i due gruppi. Un'analisi primaria ha utilizzato l'approccio intention-to-treat (ITT), in cui i pazienti sono stati seguiti periodicamente dall'inizio del trattamento fino a l'insorgenza del primo esito o alla data di censura dei dati, indipendentemente dall'interruzione del trattamento. Le analisi per tutti gli esiti sono state stratificate in conformità con presenza o l'assenza di malattie cardiovascolari pregresse note, per esaminare se l'efficacia differiva in questi sottogruppi. L'analisi dei sottogruppi con o senza conclamate malattie cardiovascolari sono state aggiustate per diverse covariabili quali età, sesso, ipertensione (se disponibile), obesità o indice di massa corporea (se disponibile), durata del diabete, uso di altri farmaci quali ACE inibitori o ARBs, β -bloccanti, inibitori del canale del calcio, statine, diuretici dell'ansa e diuretici tiazidici.

Sono stati analizzati i dati di un totale di 2413198 pazienti, dei quali 230721 (9.6%) in trattamento per la prima volta con un inibitore SGLT2 e 2182477 (90.4%) con un inibitore DPP-4. Prima del propensity matching, i pazienti appartenenti al gruppo in trattamento con inibitori SGLT2 presentavano un'età media inferiore e tassi leggermente più bassi di infarto all'inizio, ma tassi più alti di arteriopatia periferica. L'uso di statine, ACE inibitori e blandi

diuretici era più elevato, mentre l'uso di diuretici dell'ansa e di ARBs era inferiore in pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 rispetto al gruppo in terapia con DPP-4. Nel gruppo in trattamento con inibitori SGLT2 era anche più probabile ricevere altri farmaci ipoglicemizzanti all'inizio prima dell'abbinamento, inclusi metformina, agonisti del recettore GLP-1 e insulina.

Successivamente al propensity matching, sono stati selezionati 193124 pazienti per ogni gruppo. Complessivamente, l'età media era di 58 anni (DS 12.2), 170335 (44.1%) su 386248 erano donne e 111933 (30.1%) avevano conclamate malattie cardiovascolari. Complessivamente, 241112 (62.4%) su 386248 pazienti ricevevano statine, 265 332 (68.7%) farmaci antipertensivi, 91 270 (23.6%) ACE inibitori, 147 509 (38.2%) ARBs, e 303 801 (78.7%) metformina. Il dapagliflozin ha rappresentato il 60% all'esposizione totale nella classe degli inibitori SGLT2, seguito da canagliflozin (23%) e empagliflozin (13%), mentre gli altri inibitori SGLT2 hanno contribuito per meno del 3%. La sitagliptina ha rappresentato, invece, il 49% sul totale dell'esposizione nella classe degli inibitori DPP-4, seguito da linagliptin (20%) e saxagliptin (11%), mentre gli altri inibitori DPP-4 hanno contribuito per meno del 10%.

Per l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, sono stati effettuati follow-up in media ogni 420 giorni per il gruppo degli inibitori SGLT2 e ogni 425 giorni per il gruppo degli inibitori DPP-4. Durante i follow-up sono stati evidenziati 3925 eventi di interesse di cui 1651 nel gruppo di pazienti trattati con SGLT2 (tasso di incidenza 0.79 per 100 persone/anno) e 2274 nel gruppo di pazienti in trattamento con DPP-4 (1.07 per 100 persone/anno). La terapia con inibitori SGLT2 era associata a un più basso rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HR 0.69, 95% CI 0.61-0.77; $p < 0.0001$). Per tutte le cause di morte, sono stati evidenziati 4966 decessi durante i follow-up, di cui 1868 nel gruppo degli inibitori SGLT2 (tasso di incidenza 0.84 per 100 persone/anno) e 3098 nel gruppo in trattamento con inibitori DPP-4 (1,37 per 100 persone/anno). La terapia con inibitori SGLT2 era associata a un minor rischio di morte (HR 0.59, 95% CI 0.52-0.67; $p < 0.0001$). Relativamente all'associazione di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e tutte le cause di morte, sono stati evidenziati 8051 eventi di cui 3253 nel gruppo degli inibitori SGLT2 (tasso di incidenza 1.56 per 100 persone/anno) e 4798 nel gruppo degli inibitori DPP-4 (2.27 per 100 persone/anno), con un rischio inferiore per i pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 (HR 0.64, 95% CI 0.57-0.72; $p < 0.0001$). Inoltre, sono stati evidenziati 2327 eventi di infarto del miocardio, di cui 1095 nel gruppo degli inibitori SGLT2 (tasso di incidenza 0.52 per 100 persone/anno) e 1232 nel gruppo degli inibitori DPP-4 (0.58 per 100 persone/anno) e un rischio inferiore per i pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 (HR 0.88, 95% CI 0.80-0.98). Infine, sono stati evidenziati 3821 eventi di ictus, di cui 1720 nel gruppo degli inibitori SGLT2 (tasso di incidenza 0.82 per 100 persone/anno) e 2101 nel gruppo degli inibitori DPP-4 (0.99 per 100 persone/anno), con un rischio inferiore per i pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 (HR 0.85, 95% CI 0.77-0.93; $p = 0.0004$).

Gli HR di tutti gli esiti erano a favore degli inibitori SGLT2 nella maggior parte delle regioni, l'inizio di un inibitore SGLT2 era significativamente associato a basso rischio di decesso, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, combinazione dei due, senza significativa differenza tra i due sottogruppi e ad una minore incidenza di infarto del miocardio e ictus.

In conclusione, in questa ampia analisi dei dati da 13 diverse regioni di 4 aree geografiche principali, in cui sono stati arruolati più di 386000 pazienti e analizzati un elevato numero di eventi cardiovascolari, la terapia con inibitori SGLT2 era associata a un rischio sostanzialmente basso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e morte rispetto agli inibitori DPP-4 e a un rischio moderatamente basso di infarto del miocardio e infarto. Questi risultati espandono la precedente evidenza degli studi clinici su larga scala e degli studi osservazionali e provvedono ad ulteriore supporto dei benefici associati alla somministrazione di inibitori SGLT2 in pazienti diabetici.

Riferimento bibliografico: Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, et al. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):606-615.

Parole Chiave: inibitori SGLT2, inibitori DPP-4, insufficienza cardiac, decessi, eventi cardiovascolari, studio comparativo

Conflitti d'interesse: gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse

Basi razionali dell'uso della medicina tradizionale cinese nel trattamento del COVID-19*A cura della Prof.ssa Lara Testai*

La malattia da Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), conosciuta anche come Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), si è rapidamente diffusa in tutto il mondo raggiungendo i numeri di una pandemia e provocando oltre 160000 morti (dati aggiornati ad aprile 2020). La procedura di infezione del COVID-19 nei vertebrati è molto simile a quella di altri SARS-CoV e Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), e i principali sintomi sono febbre, fatica e tosse secca, accompagnati in alcuni pazienti da congestione nasale, inappetenza, diarrea e polmonite; sfociando nei casi più gravi in crisi respiratorie, shock settico e disfunzione della coagulazione.

Attualmente è noto che l'infezione da COVID-19 nell'uomo si diffonde nelle cellule epiteliali attraverso il recettore angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) e, una volta all'interno della cellula, innesca l'attivazione del sistema immunitario, attraverso il reclutamento di cellule Th17, e la produzione di un gran numero di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-2, IL-6, IL-10 e TNFalfa, responsabili successivamente del danno d'organo; in particolare a livello respiratorio e circolatorio.

Nonostante le conoscenze acquisite in questi mesi sul meccanismo di infezione, non è disponibile un adeguato armamentario farmaceutico e la medicina tradizionale cinese (MTC) potrebbe rappresentare un interessante aiuto.

Gli autori di questo articolo prendono in considerazione tre preparazioni tipiche della MTC analizzando le loro potenzialità sulla base degli specifici meccanismi d'azione.

HuoxiangZhengqi (HXZQ) è una preparazione contenente 10 erbe, consigliata per il trattamento di febbre, raffreddore, nausea e vomito, efficace soprattutto in età pediatrica. Questa specialità è stata utilizzata con successo nel trattamento della SARS, soprattutto nel contenimento dei livelli di creatin-kinasi e lattato deidrogenasi, rilasciati a livello polmonare, e nel miglioramento dei parametri respiratori.

Tra i costituenti di HXZQ quercetina, isoramnetina ed irisolidone si legano al recettore ACE2 in modo più forte del remdesivir; pertanto si ipotizza che essi potrebbero influenzare il pathway PI3K/Akt e modificare la replicazione virale.

LianhuaQingwen (LHQW) è una preparazione costituita da 13 erbe, approvata nel 2003 in Cina per il trattamento della SARS ed efficace in varie infezioni virali, soprattutto verso i sintomi di febbre, debolezza e tosse. Studi di docking molecolare suggeriscono che campferolo, quercetina, luteolina, acido glicirretinico e stigmasterolo possono legarsi al recettore ACE2. In particolare questa preparazione si è dimostrata efficace nel contenimento dello storm citochinico, che rappresenta nel COVID-19 la principale causa di polmonite fatale. In diversi modelli di lesioni ossidative polmonari LHQW ha dimostrato di contenere l'ispessimento del setto alveolare, la congestione capillare, l'edema interstiziale e l'infiltrazione di leucociti e neutrofili.

In vitro LHQW inibisce la replicazione di COVID-19 e la produzione di IL-6 e TNFalfa. Infine su 19 pazienti affetti da COVID-19 il trattamento con LHQW è risultato efficace in quasi il 75% dei pazienti, contribuendo a ridurre i sintomi di febbre, tosse e fatica.

ShufengJiedu (SFJD) possiede un'azione anti-virale e anti-infiammatoria, ma anche la capacità di regolare il sistema immunitario. Infatti, negli studi in vitro ed in vivo SFJD regola la formazione dell'inflammasoma NLRP3 e la produzione di IL-18 e IL-1beta. Inoltre studi di docking molecolare suggeriscono che quercetina, campferolo e luteolina siano responsabili dei multi-target effetti positivi. Infine associato alla medicina convenzionale può migliorare i sintomi della polmonite.

Xuebijing (XBJ) è stato approvato in Cina nel 2004 per il trattamento di diverse infezioni virali, incluso ebola.

L'azione anti-infiammatoria, la protezione dell'endotelio vascolare e la regolazione della risposta immunitaria sono alla base dei suoi effetti.

Le Linee Guida emanate in Cina per il trattamento del COVID-19 suggeriscono che l'intervento con MTC, soprattutto nelle fasi precoci dell'infezione, può contribuire a ridurre il decorso della malattia e la mortalità.

Sebbene, a causa dell'emergenza mondiale e dunque della necessità di trovare una adeguata cura, l'uso clinico di queste preparazioni -tipiche della MTC - abbia anticipato la sperimentazione clinica e preclinica, ulteriori studi sono auspicati, nell'ottica di comprendere pienamente il meccanismo attraverso cui essi possono essere efficaci nel trattamento del COVID-19, così da definire al meglio una strategia che preveda un loro uso clinico.

Parole chiave: COVID-19, Medicina Tradizionale Cinese (MTC), storm citochinico, polmonite.

Autori: Tong T, Wu YQ, Ni WJ, Shen AZ, Liu S. The potential insights of Traditional Chinese Medicine on treatment of COVID-19. Chin Med. 2020 May 24;15:51. doi: 10.1186/s13020-020-00326-w.

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/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)



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/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
