IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Valvulopatia cardiaca, terapia con pergolide e malattia di Parkinson: studio osservazionale e metanalisi

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/135220 since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

03 May 2024

SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 5 dell'01.01.2008

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

- **Over The Counter but no longer under the radar: il dibattito sull'uso in pediatria di OTC per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore**
- **Glitazoni ed esiti cardiovascolari in pazienti anziani diabetici**
- **Costo-efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei soggetti italiani di età 50-64 anni**
- **Rischio di ricaduta in donne con disordine bipolare in gravidanza: studio prospettico sull'effetto della sospensione degli stabilizzanti dell'umore**
- **Frequenze di ospedalizzazione del metoprololo generico in confronto con l'originale in uno studio su un database epidemiologico**
- **Valvulopatia cardiaca, terapia con pergolide e malattia di Parkinson: studio osservazionale e metanalisi**
- **Rischio di fallimento virologico in seguito al trattamento a lungo termine dell'HIV con le 3 linee antiretrovirali classiche: uno studio di coorte osservazionale**
- **Uso di farmaci e visite al pronto soccorso per eventi avversi negli anziani**
- **Sicurezza delle statine nella pratica clinica**
- **Cardiotossicità da sunitinib**
- **Broncodilatatori per via inalatoria a lunga durata d'azione: dati di sicurezza a confronto in uno studio di coorte in medicina generale in Gran Bretagna**

***Over The Counter but no longer under the radar*: il dibattito sull'uso in pediatria di OTC per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'articolo riassume la situazione attuale dei medicinali di automedicazione (Over The Counter - OTC) per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore negli USA.
A marzo 2007, infatti, è stata presentata una petizione alla *Food and Drug Administration* (FDA), che vede tra i primi firmatari gli autori stessi (Sharfstein JM, è *commissioner of Health for Baltimore*; North M, è studente in medicina alla *Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore*; Serwint JR, è Professore di Pediatria alla *Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore*), al fine di: 1) ottenere una dichiarazione pubblica sull'assenza di prove di efficacia e sicurezza nei bambini sotto i sei anni di età dei medicinali per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore, 2) prendere provvedimenti nei confronti di un marketing ingannevole, 3) rivisitare, di conseguenza, le schede tecniche.

Gli OTC per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore che includono varie combinazioni di antistaminici, decongestionanti, antitussivi ed espettoranti, sono stati commercializzati agli inizi degli anni settanta, nonostante la mancanza di studi sulla loro efficacia.
Nel 1976, in assenza di dati sull'uso pediatrico, la FDA ne ha sconsigliato l'uso sotto i due anni di età, mentre per i bambini di età superiore ha approvato un aggiustamento del dosaggio basato su un'estrapolazione dei risultati ottenuti in studi condotti sugli adulti. In particolare, la FDA ha raccomandato aggiustamenti di dosaggio per bambini di almeno due anni di età per tutti i medicinali per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore ad eccezione degli antistaminici, per i quali il limite di età è stato portato a sei anni, ma ha consentito la commercializzazione di questi farmaci anche per bambini di età inferiore se veniva riportata la dicitura "consultare il medico prima dell'uso".

I sei studi condotti a partire dal 1985 sull'uso dei medicinali per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore nei bambini sotto i dodici anni di età non hanno mostrato differenze significative di efficacia tra il placebo ed il farmaco. Già nel 1997 l'*American Academy of Pediatry* aveva pubblicamente dichiarato che non erano state stabilite le indicazioni d'uso di tali medicinali nei bambini.
Nel 2006, l'*American College of Chest* ribadisce tale concetto, dichiarando che la letteratura sulle preparazioni OTC per il trattamento della tosse non supporta l'efficacia di tali medicinali nell'uso pediatrico. A fronte di queste osservazioni, il *Center for Disease Control and Prevention* ha identificato, tra il 2004 ed il 2005, 1500 emergenze per bambini sotto i due anni di età cui erano stati somministrati medicinali per il trattamento della tosse o dei sintomi del raffreddore.
Una revisione della FDA pubblicata nel 2007 ha identificato 123 morti correlate all'uso di tali medicinali in bambini con età inferiore ai sei anni, dal 1969 al settembre 2006; gravi reazioni avverse erano causate da un sovradossaggio accidentale, un uso improprio, interazioni con altri farmaci o ad anomala reattività del soggetto in presenza di dosi standard.
Da questi dati emerge che il marketing di questi preparati non riflette i rischi o la mancanza di evidenze di efficacia nei bambini.

In risposta alla petizione di marzo 2007, è stata indetta una riunione del *Pediatric Commitee and Nonprescription Drug Advisory Committee* il 18-19 ottobre del 2007.
Il Comitato ha dichiarato che è impossibile estrapolare dati inerenti l'uso di tali medicinali sia in bambini sotto i due anni di età, che in quelli tra i due e gli undici anni. Al contrario, il parere non è stato unanime sulla necessità di studi di efficacia in età pediatrica.
Dieci giorni prima del meeting, le principali industrie hanno richiamato volontariamente dal

commercio gli OTC per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore per i bambini sotto i due anni di età e hanno proposto di aggiungere l'avvertenza "non usare per sedare i bambini" alle schede tecniche dei prodotti da banco a base di antistaminici.
Dopo il meeting, le principali industrie produttrici hanno dichiarato il loro disaccordo con il Comitato e la volontà di continuare a commercializzare tali medicinali per i bambini di età compresa tra i due e i cinque anni. Gli autori quindi auspicano che il parere del Comitato, sebbene non sia vincolante, porti la FDA a chiedere il ritiro dal commercio di questi medicinali.

Riferimento bibliografico

Sharfstein JM et al. Over the counter but no longer under the radar – Pediatric cough and cold medications. N Engl J Med 2007; 357: 2321-24.

La vicenda americana ha avuto ampia eco in **Italia**, come dimostra l'intera pagina che il quotidiano torinese La Stampa ha dedicato, nell'edizione domenicale del 21 ottobre 2007, alle conclusioni del *Pediatric Commitee and Nonprescription Drug Advisory Committee*. L'AIFA, sulla base di segnalazioni della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, ha adottato un provvedimento restrittivo (Determinazione pubblicata nella GU n. 156 del 07/07/2007) per vietare l'uso dei decongestionanti nasali ad attività simpaticomimetica nei bambini al di sotto dei dodici anni di età. In particolare, il provvedimento AIFA prevede una nuova controindicazione per questi medicinali nei bambini sotto i dodici anni di età.

A titolo di esempio delle conseguenze della nuova normativa, va ricordata la variazione del regime di dispensazione del Narlisim® bambini gocce nasali (principi attivi: lisozima, fenolpropanolamina, tonzilamina) da OTC a ricetta ripetibile. Questo sulla base di gravi reazioni avverse a carico dell'apparato respiratorio (dispnea, edema della faringe e del naso, sofferenza respiratoria, congestione nasale), della cute (eruzione cutanea) e del sistema nervoso (ipotonia, iporeattività).

Ad oggi, in Italia, sono in commercio come OTC con indicazione pediatrica 7 specialità medicinali appartenenti, secondo la classificazione ATC, alla classe del sistema respiratorio. Tutte e 7 sono indicate per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore: Actiribexen® BB (dropropizina e etere guaiacolglicerico); Lipobalsamo® BB: (eucaliptolo e guaiacolo); Mucosolvan® BB (solfoguaiacolo e sodio benzoato); Ozopulmin® BB (trementina e pino essenza); Rinopaidolo® BB (essenza di niaouli e di eucalipto); Sciroppo Berta® BB (potassio sulfoguaiacolato e liquirizia estratto fluido); Tiocosol® BB (solfoguaiacolo e sodio benzoato).
Altri OTC con indicazione pediatrica appartengono, secondo la classificazione ATC, alla classe dell'apparato gastrointestinale e metabolismo e trovano impiego come lassativi, a base di piante medicinali o glicerina (Glicerolax® BB: glicerolo e malva estratto glicolico; Sorbiclis® BB: sorbitolo al 70% non cristallizzabile e dioctilsodiosulfosuccinato; Verolax® BB: glicerina; Zetalax® BB: glicerolo), o come antiemetici (Valontan® BB e Xamamina® BB: dimenidrinato).

Un aspetto di rilevanza non trascurabile riguarda l'estrapolazione dall'adulto al bambino di dati inerenti efficacia, sicurezza e farmacocinetica. Il Rapporto congiunto UNICEF-OMS *Essential Medicines for Children* dell'agosto 2006, afferma: ***"…i bambini non sono piccoli adulti quando prendono un farmaco. Le modalità di assunzione, l'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione di farmaci nel bambino sono diversi da quelli dell'adulto…"***.

A fronte di una scarsa segnalazione, in termini quantitativi, di reazioni avverse da farmaci in età pediatrica, il 20% delle segnalazioni per il 2007 alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza riguarda bambini. Sebbene la maggior parte siano imputabili ai vaccini, sono state segnalate reazioni avverse dovute, in ordine di incidenza, ad: antibiotici (principalmente reazioni cutanee e di tipo allergico, con manifestazioni di ipersensibilità di intensità variabile fino alle reazioni gravi come lo shock anafilattico); farmaci del sistema nervoso centrale (in particolare anticonvulsivanti, ad es. acido valproico e carbamazepina, anestetici ed antipiretici; nella maggior parte dei casi si sono verificate reazioni gravi, ad es. sindrome di Lyell); farmaci antinfiammatori non steroidei (in particolare ibuprofene, ketoprofene sale di lisina e morniflumato/acido niflumico; le reazioni

descritte sono soprattutto edemi del labbro e della glottide, sanguinamenti gastrointestinali).
Per quanto riguarda i farmaci appartenenti alla classe dell'apparato gastrointestinale e metabolismo, le segnalazioni pediatriche hanno principalmente coinvolto molecole usate contro il vomito quali metoclopramide (il cui uso è controindicato nei soggetti di età inferiore ai sedici anni per gravi reazioni di tipo extrapiramidale) e domperidone. Quest'ultimo, in particolare, è contenuto nella specialità Peridon® (30 mg di principio attivo in supposte per bambini) a carico della quale sono state registrate 45 segnalazioni di reazioni avverse, di cui 15 gravi (6 inerenti bambini di età inferiore o uguale ai due anni) insorte tra gennaio 2001 e luglio 2007 imputabili ad un sovradosaggio del farmaco (la posologia prevista per un bambino di peso superiore ai 15 Kg, peso generalmente raggiunto entro i due anni di età, è di due supposte/die).
Infine, ulteriori segnalazioni sono state rilevate per farmaci appartenenti alle classi dei preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali e del sistema respiratorio.

L'analisi di queste segnalazioni mette in evidenza come i dati di sicurezza relativi all'uso dei farmaci in età pediatrica siano carenti e spesso non deducibili da quelli ottenuti nell'adulto.
Inoltre, data la necessità di informare/educare i genitori in merito al corretto uso dei farmaci nei bambini, emerge come figura di riferimento, oltre a quella del pediatra, quella del farmacista, in particolare all'atto della dispensazione dei farmaci OTC e SOP (senza obbligo di prescrizione).

Riferimenti bibliografici

- Bollettino di Informazione sui Farmaci XIV n.2 2007 A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici AIFA "Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici" pp.1-8
- Reazioni (Bollettino di Farmacovigilanza dell'AIFA) n.6 – novembre 2007: M Bonati, "I farmaci per i bambini" p.1 e Anonimo, "Deve aumentare la cultura della segnalazione in pediatria" pp.7-8
- Bollettino di Informazione sui Farmaci XIV n.5 2007 Inserto a cura di F Marchetti e C Santuccio per il Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici AIFA
- Menniti-Ippolito F. et al., Not Ist Super Sanità 20: 7-10, 2007

Glitazoni ed esiti cardiovascolari in pazienti anziani diabetici

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

L'immissione in commercio dei tiazolidinedioni, rosiglitazone e pioglitazone, efficaci sul controllo glicemico dei soggetti diabetici, lasciava ben sperare in un loro potenziale effetto benefico anche nella prevenzione degli esiti cardiovascolari associati al diabete di tipo 2.
Nonostante le previsioni ottimistiche, studi di recente pubblicazione hanno invece suggerito una potenziale cardiotossicità dei glitazoni. In particolare, il loro impiego è stato associato ad aumento ponderale, edema ed insufficienza cardiaca congestizia.
Due recenti metanalisi *(Singh S et al. JAMA 2007; 298: 1189-95; Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71)* hanno, inoltre, messo in evidenza come il rosiglitazone potrebbe essere correlato ad aumento del rischio di infarto del miocardio e della mortalità nei pazienti diabetici. I dati pubblicati sono stati comunque definiti insufficienti dalle Agenzie Regolatorie per prendere in considerazione l'eventuale ritiro dal commercio del rosiglitazone. Bisogna, tuttavia, considerare che la maggior parte delle evidenze sono state estrapolate da trial clinici che, in genere, non includono pazienti anziani, i quali nella reale pratica clinica costituiscono circa il 40% del totale della popolazione diabetica.

Sulla base di queste premesse, è stata effettuata un'analisi caso-controllo di tipo nested nell'ambito di uno studio di coorte retrospettivo con lo scopo di valutare l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia (ICC), infarto miocardico acuto (IMA) e mortalità correlati all'impiego dei glitazoni rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali in pazienti anziani (età ≥ 66 anni) residenti in Ontario (Canada). La coorte comprendeva 159.026 pazienti diabetici (età media 74,7 anni) in trattamento con almeno un ipoglicemizzante orale nel periodo 2002-2005, seguiti fino al 31 Marzo 2006.

I casi sono stati definiti come tutti i soggetti della coorte che hanno manifestato uno degli eventi sopracitati durante il periodo di follow-up. Per ogni caso sono stati selezionati mediante randomizzazione fino a 5 controlli, appaiati per sesso, età, tempo di insorgenza del diabete e storia clinica di patologie cardiovascolari.
L'outcome primario è stato definito come la prima visita ospedaliera (accesso a dipartimenti di emergenza o ricovero ospedaliero) per ICC.
Gli outcome secondari erano gli accessi in dipartimenti di emergenza o le ospedalizzazioni per IMA e la mortalità per tutte le cause.
Il rischio definito dagli outcome è stato confrontato, dopo aggiustamento per i fattori prognostici, tra i trattati con i glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone) e i pazienti che assumevano altri ipoglicemizzanti orali.

La terapia con glitazoni (in monoterapia o in associazione con altri ipoglicemizzanti) è stata correlata ad un aumento significativo del rischio di ICC (*monoterapia*: 78 casi; RR 1,60; CI 95% 1,21-2,10, p<0,001; *terapia combinata*: 508 casi; RR 1,31; CI 95% 1,17-1,47, p<0,001) rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali. Analogo incremento è stato osservato per il rischio di mortalità dovuta a qualsiasi causa (*monoterapia*: 102 casi; RR 1,29; CI 95% 1,02-1,62, p=0,03; *terapia combinata*: 497 casi; RR 1,24; CI 95% 1,11-1,39, p<0,001).
La monoterapia con glitazoni è stata inoltre associata ad aumento del rischio di IMA (65 casi; RR 1,40; CI 95% 1,05-1,86, p=0,02).
L'analisi stratificata per la durata del diabete ha indicato che non esisteva una differenza del rischio di ICC, IMA e mortalità in base al tempo di comparsa della patologia (inferiore o superiore ai 5 anni).

L'aumento del rischio di ICC, IMA e della mortalità correlato all'impiego dei glitazoni è stato osservato esclusivamente per il rosiglitazone. Gli autori affermano che lo studio non possiede comunque la potenza sufficiente per individuare una eventuale associazione tra pioglitazone, farmaco poco prescritto, ed esiti cardiovascolari.
Altri limiti dell'analisi, effettuata su dati amministrativi, consistono nella potenziale imprecisione classificativa per alcune variabili, quali le esposizioni ai farmaci, gli outcome o le covariate e nell'impossibilità di escludere un bias di selezione dei pazienti. Inoltre, considerando che lo studio si riferisce a pazienti anziani, potenzialmente a maggior rischio di eventi cardiovascolari, i dati potrebbero non essere ascrivibili all'intera popolazione.

Gli autori sottolineano comunque che l'effetto dei glitazoni sembra non essere influenzato dal tempo di insorgenza del diabete e dal rischio cardiovascolare basale.

In conclusione, i dati di questo studio mettono in evidenza che la terapia con rosiglitazone, rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali, è stata associata ad un aumento del rischio di insufficienza cardiaca congestizia, infarto acuto del miocardio e ad un incremento della mortalità nella popolazione considerata, costituita da pazienti diabetici anziani.

Riferimento bibliografico

Lipscombe LL et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. JAMA 2007; 298: 2634-43.

Costo-efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei soggetti italiani di età 50-64 anni

A cura della Dott.ssa Patrizia Berto

Dati di sorveglianza italiani, raccolti dalla rete clinico-epidemiologica nazionale INFLUNET, stimano in media 5 milioni di casi di sindromi simil-influenzali ogni anno. Studi di costo della malattia indicano che ogni caso di malattia in un soggetto in età lavorativa ha un costo sociale di € 600-800.
Da quando il Piano Nazionale Vaccini ha introdotto l'obbligo di vaccinare almeno il 75% dei soggetti di età >65 anni, l'incidenza cumulativa in questa fascia è rimasta sempre molto bassa, concentrandosi, invece, nei bambini di età <14 anni. L'obiettivo di questo studio era fornire indicazioni sui vantaggi del rimborso della vaccinazione nei soggetti ad alto rischio di età compresa tra 50 e 64 anni, mediante l'implementazione di un modello economico probabilistico.

Il modello è stato predisposto per stimare i casi di influenza, i ricoveri ospedalieri e i decessi evitati, l'attesa di vita (LYG - *Life Years Gained*) e gli anni di vita pesati per la qualità di vita (QALY - *Quality Adjusted Life Years*) ed ha stimato i costi nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN) e della società. Il modello è stato popolato con dati provenienti dalla letteratura internazionale ed italiana, nonché da informazioni provenienti dal database del network italiano per la sorveglianza dell'influenza (CIRINET-INFLUNET).

Il modello riporta i benefici della vaccinazione in termini di riduzione della percentuale di casi, di ricoveri e di decessi, nonché del miglioramento dell'attesa di vita e dei QALYs. In questo modo, è stato stimato che questa strategia di immunizzazione eviterebbe 95.800 casi di sindromi simil-influenzali, 230 decessi e 3.200 ricoveri e permetterebbe di recuperare circa 112.000 giornate lavorative e 2,8 QALY.

Se la vaccinazione fosse erogata gratuitamente (a carico SSN) in tutti i soggetti di età 50-64 anni (circa 10.800.000 soggetti), il rapporto di costo-efficacia incrementale è stimato pari a € 15.650 per QALY guadagnato nella prospettiva del SSN, mentre sarebbe ancor più favorevole nella prospettiva della società, consentendo un risparmio di circa 2 milioni di euro in seguito al recupero di produttività dovuto alla minore morbilità. A tale proposito ricordiamo che il punto di vista, ovvero la prospettiva, dell'analisi economica è un elemento di estrema importanza in quanto consente di stabilire quali costi sia opportuno inserire nell'analisi. Nell'esempio relativo al caso in esame, i costi che devono essere sostenuti dal SSN (costi medici) comprendono, correttamente, il trattamento medico delle sindromi simil-influenzali ed i ricoveri; mentre nella più ampia prospettiva della società si considerano sia i costi del SSN che la perdita di giornate lavorative (costi indiretti) dovuta alla patologia, che rappresenta un danno economico globale per il Sistema Paese. Infine, l'ampliamento del programma produttivo di vaccino permetterebbe una risposta strategicamente più efficace nel caso di una pandemia influenzale, evento periodicamente ricorrente e in parte prevedibile sulla base di mutazioni virali radicali (antigenic shift).

Gli Autori concludono che, assumendo per il sistema sanitario italiano un livello di accettabilità di 50.000 euro per QALY guadagnato, la probabilità che la strategia di vaccinazione sia costo-efficace è dell'89% nella prospettiva del SSN e del 99% per la società. Pertanto, è auspicabile l'abbassamento del limite di età da 64 a 50 anni per la vaccinazione.

Riferimento bibliografico

Lucioni C et al. Studio costo-efficacia della vaccinazione influenzale per gli italiani di età compresa tra 50 e 64 anni. Pharmacoeconomics Italian Research Articles 2007; 9: 91-101.

Rischio di ricaduta in donne con disordine bipolare in gravidanza: studio prospettico sull'effetto della sospensione degli stabilizzanti dell'umore

A cura delle Dott.sse Daniela Carli e Sandra Sigala

Obiettivo di questo studio osservazionale di tipo prospettico è determinare il rischio di ricaduta in donne affette da disordine bipolare che continuano o sospendono la terapia con stabilizzanti dell'umore durante la gravidanza.
Nel periodo 1 Marzo 1999-31 Agosto 2004, presso il *Perinatal and Reproductive Psychiatry Clinical Research Program*, Massachusetts General Hospital di Boston, sono state arruolate 89 donne gravide con diagnosi di disordine bipolare di tipo I (n=61) e di tipo II (n=28) secondo il DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quarta versione). L'età media delle donne era 32,7 anni, la maggior parte delle quali di razza bianca (96.6%), sposate (82%), lavoratrici (76%) e pluripare (64%).

Sono stati considerati criteri di inclusione la diagnosi di disturbo bipolare precedente la gravidanza, l'assenza di alterazioni patologiche dell'umore nelle quattro settimane precedenti l'ultima mestruazione, la terapia in atto con stabilizzanti dell'umore, l'interruzione della terapia farmacologica nei 6 mesi precedenti o nelle 12 settimane dopo il concepimento, l'arruolamento entro le prime 24 settimane di gravidanza. Sono state escluse tutte le pazienti con anamnesi positiva per tentato suicidio, interruzione della terapia con stabilizzanti dell'umore prima dei sei mesi precedenti il concepimento e le pazienti che, secondo i criteri del DSM-IV, erano affette da psicosi primaria, disturbo schizoaffettivo, disordini organici cerebrali o ritardo mentale.

Dopo aver firmato il consenso informato, le pazienti sono state seguite fino alla fine della gravidanza e per 12 mesi dopo il parto, valutate ogni trimestre e successivamente alla 6a, 12a, 24a e 52a settimana dopo il parto. Oggetto di valutazione erano la comparsa di sintomi maggiori e la loro gravità (lieve, moderata o severa) e le terapie concomitanti (farmaci, dosaggi, benefici apparenti e reazioni avverse).
Data la complessità del regime farmacologico delle pazienti, queste sono state divise in due gruppi: 1) pazienti trattate con stabilizzanti dell'umore e che hanno continuato il trattamento per le 12 settimane successive al parto; 2) donne che hanno interrotto la terapia (per loro scelta o su consiglio di un medico) tra i sei mesi prima del concepimento e le 12 settimane di gestazione.
Nella maggior parte dei casi la terapia è stata interrotta per il timore di possibili effetti sul feto legati all'utilizzo di farmaci psicotropi in gravidanza.
Delle 89 donne considerate, il 95,5% (n=85) ha partorito neonati vivi, 2 hanno partorito neonati morti, una paziente ha abortito dopo una ricaduta, ed un'altra si è ritirata dallo studio. Nella tabella sono riassunti gli schemi terapeutici seguiti dalle pazienti:

TERAPIA	TOTALE PAZIENTI (n=89)	Pazienti che hanno interrotto la terapia (n=62)	Pazienti che hanno mantenuto la terapia (n=27)	p
LITIO	61.8 %	51.6 %	85.2 %	0.004
ANTICONVULSIVANTI	36.0 %	46.8 %	11.1 %	0.001
USO AGGIUNTIVO DI UN ANTIDEPRESSIVO	51.7 %	66.1 %	18.5 %	<0.001
USO AGGIUNTIVO DI UN ANTIPSICOTICO	27.0 %	21.0 %	40.7 %	0.07
≥2 FARMACI PSICOTROPI	70.8 %	80.7 %	48.2 %	0.004

Dall'analisi statistica dei risultati è emerso che a continuare la terapia sono state soprattutto le pazienti affette da disordine bipolare di tipo I, in terapia con litio come primo stabilizzatore dell'umore, con anamnesi positiva per crisi psicotiche e trattate con aggiunta di antipsicotici.

I risultati riportati hanno anche dimostrato che durante la gravidanza 63 donne (70,8%) hanno avuto ricadute della malattia (la maggior parte con sintomi di depressione maggiore, 41,3%); il rischio era 2,3 volte maggiore nel gruppo che ha sospeso la terapia rispetto al gruppo che l'ha proseguita (85,5% vs 37%). Le pazienti che hanno sospeso la terapia erano sintomatiche per più del 40% della durata della gravidanza rispetto al 8,8% nelle donne che hanno proseguito il trattamento.
Le pazienti che hanno interrotto bruscamente la terapia hanno presentato il 50% di rischio di ricaduta entro 2 settimane (n=35) rispetto a 22 settimane nelle donne che hanno seguito una sospensione graduale (n=27).
Le gravidanze non programmate hanno rappresentato una covariante che ha notevolmente influenzato la rapidità di sospensione del trattamento.
Predittori del rischio di ricaduta sono risultati essere, oltre l'interruzione della terapia, la gravità e la durata della malattia, l'insorgenza in giovane età, la presenza di rapida ciclicità, anamnesi positiva per tentativi di suicidio, la presenza di comorbidità e la terapia concomitante con antidepressivi.

Lo studio ha evidenziato che la sospensione della terapia con stabilizzanti dell'umore durante la gravidanza in pazienti affette da disturbo bipolare determina un significativo aumento del rischio di ricaduta. La gravidanza non sembra pertanto essere un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo e dell'evoluzione della malattia, mentre può determinare l'insorgenza di una grave sintomatologia depressiva, con effetti incerti sullo sviluppo fetale. Gli autori sottolineano i benefici legati alla prosecuzione della terapia con stabilizzanti dell'umore in gravidanza soprattutto per quanto riguarda la riduzione del rischio di ricaduta e la morbidità materna.

Questo articolo è accompagnato da un editoriale pubblicato sullo stesso numero di Am J Psychiatry, nel quale si evidenzia come diversi studi retrospettivi abbiano identificato il periodo post-partum come un momento particolarmente a rischio di ricaduta in donne affette da disturbo bipolare. In accordo con la letteratura, questo studio ha dimostrato che il post-partum è il periodo più a rischio di ricaduta, soprattutto per le pazienti non trattate con stabilizzatori dell'umore, confrontate con il gruppo di pazienti che non ha mai sospeso o che ha ripreso il trattamento.

Gli stabilizzatori dell'umore sono una categoria farmacologia il cui utilizzo in gravidanza è complicato da effetti teratogeni dimostrati per alcuni di essi e dalla mancanza di dati sulla sicurezza nell'utilizzo per altri. Tuttavia, è altrettanto noto che un disturbo dell'umore non trattato durante la gestazione costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo fetale, con un forte impatto sia sull'esito della gravidanza che sullo sviluppo del nascituro.
Questo studio rappresenta un importante step nella comprensione del disturbo bipolare nella donna, sottolineando il rilevante rischio di ricaduta durante la gravidanza in pazienti con disordini bipolari non adeguatamente trattate.

Conflitto di interesse: gli autori dello studio dichiarano di avere ricevuto dei finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici
Viguera AC et al. Risk of Recurrence in Women With Bipolar Disorder During Pregnancy: Prospective Study of Mood Stabilizer Discontinuation. Am J Psychiatry 2007; 164:1817-24.
Freeman MP. Bipolar Disorder and Pregnancy: Risks Revealed. Am J Psychiatry 2007; 164: 1771-3.

Frequenze di ospedalizzazione del metoprololo generico in confronto con l'originale in uno studio su un database epidemiologico

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

In Germania, l'introduzione in commercio di formulazioni generiche dei beta-bloccanti ha destato alcune perplessità circa la loro effettiva bioequivalenza con i farmaci di riferimento. La controversia

si riferisce in modo particolare ad una possibile riduzione dell'azione beta-bloccante dei nuovi generici di "*metoprololo long-acting*", specialità che dovrebbe garantire livelli plasmatici persistenti nell'arco delle 24 ore (*). Secondo quanto descritto dagli autori, i prodotti equivalenti avrebbero un profilo galenico meno favorevole delle formulazioni originali, rendendo così potenzialmente svantaggioso il loro impiego per la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Al fine di confrontare gli esiti cardiovascolari in pazienti trattati con farmaci equivalenti di metoprololo long-acting rispetto a quelli in terapia con il farmaco di riferimento, è stato realizzato uno studio di *record-linkage* di alcune banche dati sanitarie tedesche.
L'analisi è stata effettuata sui dati di assicurazione sanitaria provenienti da tre compagnie tedesche (SHI – *Statutory Health Insurances*) nel periodo 2000–2003. La coorte era costituita da 3.649.285 membri assicurati, che includevano circa l'8% della popolazione di 7 Stati del Nord della Germania e 2/3 della popolazione della regione del Brema. I record dei soggetti iscritti alle compagnie assicurative sono stati correlati alle prescrizioni farmaceutiche raccolte nella banca dati centrale delle farmacie della Germania del Nord (*NARZ*).

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di confrontare le frequenze di ospedalizzazione dovute ad infarto del miocardio, crisi ipertensiva e stroke in due gruppi di pazienti in terapia, rispettivamente, con formulazioni generiche e originali di metoprololo long-acting. Sono state inoltre eseguite analisi supplementari sui ricoveri da altri eventi cardiovascolari, quali angina pectoris instabile, sincope cardiaca, aritmie cardiache, insufficienza cardiaca congestizia ed ipotensione ortostatica e, più in generale, su tutti gli eventi che hanno richiesto ospedalizzazione.
Per ogni paziente sono stati stimati i seguenti parametri: inizio e durata della terapia con metoprololo; categoria del farmaco (gruppo A/farmaco di riferimento; gruppo B/farmaco equivalente); dose giornaliera, ricoveri ospedalieri (estrapolati dalle schede assicurative).
Il calcolo della dose si è basato sull'assunzione di bioequivalenza tra metoprololo succinato 95 mg come farmaco di riferimento (A) e metoprololo tartrato 100 mg come formulazione equivalente (B).

L'analisi statistica ha incluso le stime dei Rischi Relativi (RR) correlate indipendentemente a ciascun fattore di rischio. Successivamente, le frequenze dei ricoveri ospedalieri sono state confrontate mediante regressione logistica, valutando le stime di Odds Ratio (OR) ed i corrispondenti intervalli di confidenza (CI 95%). I valori sono stati aggiustati in funzione di fattori di confondimento, quali caratteristiche socio-demografiche dei soggetti, pregressi eventi cardiovascolari, dosaggio, pretrattamento, switch della terapia, farmaci e patologie concomitanti. I dati sulla comorbidità sono stati estrapolati indirettamente dalle prescrizioni farmaceutiche.

All'interno della coorte è stato identificato un totale di 49.673 pazienti in terapia con metoprololo long acting.
Dall'analisi grezza è stato evidenziato un rischio più elevato di ospedalizzazioni per infarto del miocardio, crisi ipertensiva e stroke nei pazienti in terapia con le formulazioni generiche (Brema: RR 1.45; Germania del Nord: RR 1.14) tuttavia, le differenze di rischio si annullavano dopo aggiustamento per i fattori di confondimento (Brema: OR 1.06 CI 95% 0.89-1.24; Germania del Nord: OR 1.04 CI 95% 0.89-1.19).
Tra i fattori di rischio, le variabili più influenti sulle frequenze di ospedalizzazione erano rappresentate da elevato rischio tromboembolico e pregresse patologie cardiache. Sono state inoltre rilevate marcate differenze interregionali relative al rischio basale cardiovascolare.
Le frequenze di ospedalizzazione per gli altri eventi cardiovascolari e per tutte le cause, queste ultime valutate escludendo alcuni sottogruppi di pazienti che utilizzavano più frequentemente le formulazioni di riferimento (es. pazienti affetti da insufficienza renale, donne in gravidanza, ecc.), non differivano nelle due coorti.

Lo studio risente di alcuni limiti, poiché si basa sull'utilizzo di dati derivati indirettamente da database assicurativi e di prescrizioni farmaceutiche. Le diagnosi di dimissione ospedaliera potrebbero, ad esempio, non essere accurate. Inoltre, la banca dati NARZ non include tutte le farmacie del territorio, portando così ad una sottostima delle prescrizioni di metoprololo in qualsiasi formulazione. Non è, inoltre, possibile valutare l'esatto periodo d'uso dei farmaci.

Gli autori concludono che l'analisi, dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, non rivela differenze significative sul profilo di rischio del metoprololo generico rispetto al farmaco originale.

Riferimento bibliografico

Ahrens WA et al. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 16: 1298-307.

(*) In Italia il metoprololo long-acting è disponibile nelle seguenti specialità: Lopresor® 200 mg compresse a rilascio prolungato, Seloken® "RETARD" compresse 200 mg e nelle seguenti formulazioni equivalenti: Metoprololo ANGENERIC 200 mg compresse a rilascio prolungato Metoprololo HEXAL 200 mg compresse a rilascio prolungato Metoprololo EG "200" compresse a rilascio prolungato 200 mg, Metoprololo DOC GENERICI 200 mg compresse a rilascio prolungato.

Valvulopatia cardiaca, terapia con pergolide e malattia di Parkinson: studio osservazionale e metanalisi

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La pergolide è un agonista dopaminergico a struttura ergolinica, utilizzato per il trattamento della malattia di Parkinson (PD) (*). Studi clinici e indagini di farmacovigilanza hanno mostrato che il trattamento con pergolide determina valvulopatie cardiache, nella maggioranza dei casi asintomatiche ma capaci di mettere in pericolo la vita del paziente nei casi più gravi (**).

La ricerca di Corvol et al. ha avuto come obiettivo valutare la prevalenza ed i fattori di rischio per il rigurgito dalle valvole cardiache (HVD) in pazienti affetti da PD in terapia con pergolide. L'articolo comprende uno studio osservazionale ed una metanalisi.

Lo studio osservazionale, condotto da aprile 2005 ad agosto 2006, ha coinvolto 133 pazienti affetti da PD afferenti al Dipartimento di Neurologia del *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière* di Parigi. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: 86 in terapia con pergolide (54 maschi/32 femmine; età media 62.8 ± 8.9 anni; severità della PD, secondo il punteggio di Hoehn e Yahr, 3.0 ± 8.9 e durata di malattia 10.8 ± 6.1 anni) e 47 nel gruppo di controllo, non trattati con pergolide (31 maschi/16 femmine, età media 64.1 ± 9.6 anni, severità della PD 2.3 ± 0.8 e durata di malattia 6.9 ± 5.2 anni).
Il gruppo in terapia con pergolide ha assunto una dose media giornaliera di pergolide mesilato pari a 26 ± 14 µg/kg/die per un periodo di 48 ± 18 mesi (dose cumulativa media, 36 mg/kg). I pazienti hanno assunto anche altri agonisti dopaminergici: ergolinici (bromocriptina) e non ergolinici (pramipexolo e ropinirolo).
L'uso della bromocriptina è stato simile in entrambi i gruppi; circa il 60% dei soggetti del controllo era stato trattato con agonisti non ergolinici, mentre nel gruppo trattato con pergolide circa il 26% aveva assunto in precedenza questi farmaci.
Nessun paziente aveva ricevuto cabergolina (**) e nessuno aveva una storia di valvulopatia cardiaca e non esistevano differenze significative tra i parametri cardiovascolari dei due gruppi.

I pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiografia per misurare la morfologia e la dinamica valvolare. Il rigurgito valvolare è stata valutato, in accordo ai criteri della *American Society of Echocardiography* e classificato come medio, moderato o grave.

L'end point dello studio era il rigurgito da moderato a grave in almeno una valvola cardiaca.

Rigurgito da moderato a grave in almeno una valvola è stato osservato in un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con pergolide rispetto al gruppo di controllo [15 (17.4%) *vs* 2 (4.3%); *P* = 0.03]. In particolare, l'analisi delle singole valvole ha mostrato che il numero di pazienti con rigurgito mitralico è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con il farmaco rispetto al controllo [8 (9.3%) *vs* 0 (0%); p=0.05].
Nessun paziente ha mostrato rigurgito grave mentre rigurgito da moderato a grave in più di una valvola è stato osservato in 4 pazienti trattati con pergolide e in nessuno dei pazienti del controllo.
I pazienti con rigurgito da moderato a grave nel gruppo trattato con pergolide hanno mostrato un valore di pressione arteriosa polmonare significativamente maggiore [39 ± 9 *vs* 32 ± 6 mmHg; *p*<0.01]. Nessuna associazione statisticamente significativa è stata ottenuta con l'uso di altri agonisti dopaminergici.

Nel gruppo dei pazienti trattati con pergolide la severità del rigurgito è risultata statisticamente associata sia alle dosi cumulative che a quelle giornaliere del farmaco (*p*=0.02 per entrambe), ma non alla durata di esposizione al farmaco e all'età.
Il risultato relativo alla dose cumulativa conferma le osservazioni di Zanettini et al. (2007). Anche la pressione arteriosa polmonare era correlata alla dose cumulativa (*p*=0.02).

I dati dello studio osservazionale sono stati considerati nell'ambito di una metanalisi condotta selezionando, secondo criteri d'inclusione conformi allo studio osservazionale, trial presenti nelle banche dati PubMed e Cochrane.
La metanalisi ha incluso 7 studi (6 compreso quello di Zanettini et al. più il presente), pubblicati tra il 2004 e il 2007. Sono stati considerati 394 pazienti trattati con pergolide e 280 pazienti di controllo.
In tutti gli studi la prevalenza di rigurgito da moderato a grave è risultata maggiore nei pazienti trattati con pergolide, sebbene solo in 2 trial questo dato è stato statisticamente significativo.
Il 21.8% dei pazienti trattati con pergolide e il 7.1% dei pazienti del controllo hanno mostrato un rigurgito da moderato a grave in almeno una valvola cardiaca il che comporta un OR di 3.1 (CI 95% 1.7 – 5.7) per il gruppo trattato con pergolide. Inoltre, la differenza nel rischio di andare incontro a rigurgito da moderato a grave è stato significativamente correlato con la dose cumulativa (p<0.001), ma non con l'età e la durata del trattamento.

I dati di Corvol et al. confermano che l'uso di pergolide aumenta il rischio di comparsa di HVD e che la severità di rigurgito valvolare dipende dalla dose cumulativa ma non da altri fattori di rischio (ad es. età del paziente, durata del trattamento).

Come sottolineato dagli autori stessi, i dati dello studio rinforzano l'ipotesi che farmaci agonisti del recettore serotoninergico 5-HT_{2B} possano innescare eventi proliferativi in sede valvolare con conseguente valvulopatia. Effetti simili sono già stati descritti per farmaci anoressizzanti quali fenfluramina e dexfenfluramina (già ritirati dal mercato per queste ragioni) e antiemicranici derivati dell'ergot (ergotamina e metisergide). Una discussione sui meccanismi che sottendono la mitogenesi valvolare indotta dagli agonisti 5-HT_{2B} è riportata nell'articolo di *Roth BL. N Engl J Med 2007; 356: 6-9.*

Riferimento bibliografico

Corvol et al. Heart valve regurgitation, pergolide use, and Parkinson disease. Arch Neurol 2007; 64: 1721-26.

(*) La pergolide (in Italia: Nopar®, Pergolide EG, Pergolide Merck Generics) è indicata come terapia di seconda linea in pazienti intolleranti alla terapia con farmaci non derivati dall'ergotamina

o che non abbiano risposto a tale terapia, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa (in associazione con un inibitore periferico della decarbossilasi) nel trattamento dei segni e sintomi della malattia di Parkinson.

(**) Già nel dicembre 2004, sulla base dei dati disponibili sull'aumento rischio di valvulopatia cardiaca, era stata edita, in accordo tra l'AIFA e l'azienda produttrice (Eli Lilly), una Nota Informativa Importante che riportava come controindicazione all'uso della pergolide o una storia clinica di fibrosi oppure l'evidenza anatomica di valvulopatia cardiaca a qualunque livello valvolare. Nel 2007, sia negli USA che in Canada, le aziende produttrici hanno volontariamente ritirato dal commercio le specialità contenenti pergolide. A questa decisione hanno contribuito i risultati di due studi pubblicati nel gennaio del 2007 sul N Engl J Med: uno di Schade R. et al. (356:29-38), che ha usato dati dal "United Kingdom General Practice Research Database", identificando quei pazienti ai quali erano stati prescritti farmaci anti-Parkinson tra il 1988 e il 2005 ed uno studio italiano di Zanettini R. et al. (356:39-46), nel quale 155 pazienti in terapia con differenti agonisti dopaminergici e 90 controlli erano stati sottoposti ad ecocardiografia. Entrambi gli studi avevano concluso che l'uso della pergolide e della cabergolina, ma non quello degli agonisti non ergolinici, era associato ad un aumento significativo rispetto al controllo, del rischio di rigurgito valvolare cardiaco clinicamente significativo.

Rischio di fallimento virologico in seguito al trattamento a lungo termine dell'HIV con le 3 linee antiretrovirali classiche: uno studio di coorte osservazionale

A cura della Dott. ssa Maria Antonietta Catania

I farmaci antiretrovirali classici (inibitori nucleosidici e non nucleosidici della trascrittasi inversa ed inibitori delle proteasi) agiscono inibendo la replicazione del virus HIV; il mancato raggiungimento di tale obiettivo ("fallimento virologico") in una percentuale di pazienti condiziona pesantemente il beneficio terapeutico derivabile dalla terapia. In seguito ad un fallimento virologico, l'introduzione in terapia di un nuovo farmaco che non ha precedentemente fallito definisce una nuova linea di trattamento antiretrovirale. Nel caso in cui ciascun farmaco che costituisce la linea di terapia antiretrovirale produca un fallimento virologico si parla di fallimento dell'intero trattamento.

La presenza di 3 nuove classi di antiretrovirali (inibitori di fusione, inibitori dell'integrasi ed antagonisti del recettore 5 della chemochina CC), permette di disporre di ulteriori opzioni di scelta in caso di fallimento terapeutico. Tuttavia, nei Paesi in via di sviluppo l'accesso ai farmaci sarà probabilmente ancora limitato alle 3 classi originali, condizionando le scelte terapeutiche. Da qui la necessità di caratterizzare in maniera più precisa il mantenimento a lungo termine della soppressione della carica virale.

Per valutare la percentuale di pazienti con fallimento terapeutico e le caratteristiche ad esso correlate è stato condotto uno studio di coorte che ha coinvolto 7916 pazienti in terapia antiretrovirale con 3 o più farmaci tradizionali, monitorati dall'inizio della terapia fino all'ultimo controllo della carica virale. La popolazione in studio (*UK Collaborative Cohort Study*) è stata arruolata da alcuni dei più importanti centri britannici per l'HIV.
Il fallimento virologico complessivo è stato definito in base al fallimento terapeutico di ogni singola classe.

In un periodo di follow-up di 27441 anni-persona, il fallimento delle 3 classi di farmaci è stato evidenziato in 167 pazienti, con un rischio cumulativo di 9,2% per 10 anni (CI 95% 5,0-13,4). La valutazione periodica della carica virale in questi pazienti, dopo la diagnosi di fallimento virologico, ha dimostrato per 101 di essi (60%) valori inferiori a 50 copie/mL in almeno una misurazione, e per 74 (44%) di essi in almeno due misurazioni consecutive.

A 10 anni dall'inizio della terapia antiretrovirale 239 pazienti su 7916 sono deceduti (6,2% [4,4-8,0]. A 5 anni dal fallimento terapeutico completo la mortalità è risultata del 10,6% (2,4-18,8; 9 i decessi).

La spiegazione dello sviluppo di resistenze e di fallimento virologico sembra risiedere soprattutto in una compliance subottimale alla terapia, ma anche nel possibile sviluppo di mutazioni virali ed in altri meccanismi non noti. Nella pratica clinica routinaria, talvolta, non viene effettuato un test per la resistenza quando si verifica un fallimento virologico.

In base a quanto emerge da questo studio, si assiste ad un lento declino dell'efficacia complessiva delle 3 classi di farmaci esaminate e questi risultati possono avere delle ripercussioni nella pianificazione dei programmi terapeutici nei Paesi in via di sviluppo, dove farmaci diversi da queste 3 classi sono, almeno al momento, difficilmente disponibili.
L'OMS ha redatto delle linee guida cui attenersi, ma la loro applicazione ed il monitoraggio dei pazienti varia da Paese a Paese, soprattutto nell'Africa sub-Sahariana.

Riferimento bibliografico

Phillips AN et al. Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study. Lancet 2007; 370: 1923-8.

Uso di farmaci e visite al pronto soccorso per eventi avversi negli anziani

A cura del Dott Alessandro Oteri

Gli eventi avversi da farmaci (ADE) causano morbilità e mortalità clinicamente significative e sono associati ad ingenti costi economici.
I criteri di Beers, introdotti nel 1991 e aggiornati nel 1997 e nel 2003, rivolti alla popolazione di età ≥65 anni, comprendono una lista di farmaci, il cui uso è ritenuto inefficace o potenzialmente inappropriato.
Nonostante i criteri di Beers siano stati ampiamente utilizzati nella misurazione della qualità e della sicurezza delle prescrizioni, i dati sugli effetti dell'impiego di farmaci potenzialmente inappropriati sono frammentari. Inoltre, i rischi derivanti dall'insorgenza di reazioni avverse correlate a farmaci inclusi tra i criteri di Beers non sono stati confrontati con quelli connessi ad altri farmaci.

Lo studio in oggetto ha stimato l'incidenza di visite al pronto soccorso per reazioni avverse a farmaci inclusi tra i criteri di Beers rispetto ad altri farmaci. È stata, inoltre, valutata la frequenza delle prescrizioni (effettuate al di fuori dell'ospedale) di farmaci compresi tra i criteri di Beers rispetto ad altri farmaci, in maniera da confrontare i rischi da eventi avversi rilevati in ospedale rispetto a quelli osservati in pazienti non ospedalizzati.

Lo studio è stato condotto tra il 2004 e il 2005 sulla base dei dati ricavati da 58 ospedali inseriti nel sistema NEISS-CADES (*National Electronic Injury Surveillance System–Cooperative Adverse Drug Event Surveillance*), un campione rappresentativo delle strutture ospedaliere degli Stati Uniti.
I dati di prescrizione del 2004 relativi a farmaci inappropriati sono stati ricavati da 2 studi trasversali, il NAMCS (*National Ambulatory Medical Care Survey*) ed il NHAMCS (*National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*).

Un ADE è stato definito come una visita di pronto soccorso, avvenuta tra il 1 gennaio 2004 ed il 31 dicembre 2005, in cui è stato coinvolto un paziente di età ≥65 anni per una condizione che il medico di turno ha esplicitamente attribuito all'uso di un farmaco o per uno specifico effetto di un farmaco.

Gli eventi avversi inclusi sono stati: reazioni allergiche (effetti immunologici), effetti avversi (effetti farmacologici indesiderati o idiosincrasici manifestatisi alle dosi raccomandate), sovradosaggio non intenzionale (effetti tossici correlati all'assunzione di una dose eccessiva o ad un'alterata escrezione) o effetti secondari.
Per i farmaci inappropriati secondo i criteri di Beers un ADE è stato considerato come una visita di pronto soccorso in cui è stato implicato un farmaco inserito nella suddetta lista.

Sulla base dei 4492 casi di ADE riportati, è stato calcolato che, tra i pazienti statunitensi di età ≥65, si siano verificate, in entrambi gli anni, 177.504 visite di pronto soccorso (95% CI 100.155–254.854), il 3,6% (2,8% - 4,5%) delle quali sono state causate da ADE dovuti all'uso di farmaci potenzialmente inappropriati secondo i criteri di Beers, mentre un ulteriore 5,2% (3,4% - 7,1%) è stato indotto da farmaci potenzialmente inappropriati in particolari circostanze.

Il 33,3% (27,8% - 38,7%) delle visite sono state invece causate da ADE associati all'uso di 3 altri farmaci (warfarin [17,3%], insulina [13,0%] e digossina [3,2%]). Analizzando il dato in funzione del tasso di prescrizione, il rischio di visite di pronto soccorso causate da ADE associati a questi 3 farmaci è risultato 35 volte superiore (9,6 – 61) rispetto a quello osservato per i farmaci potenzialmente inappropriati secondo i criteri di Beers.

I pazienti che hanno manifestato ADE da farmaci inappropriati secondo i criteri di Beers sono risultati lievemente più anziani rispetto a quelli che hanno manifestato eventi avversi da altri farmaci (79,0 [77,9 – 80,1] anni vs 77,0 [76,7 – 77,4] anni). In entrambi i gruppi, la maggior parte degli eventi si sono manifestati nelle donne mentre non vi sono state differenze tra i due gruppi per quanto concerne il numero di farmaci concomitanti.

Tra i 41 farmaci o classi di farmaci considerati inappropriati secondo i criteri di Beers, oltre la metà delle visite al pronto soccorso sono state causate da anticolinergici o antistaminici, nitrofurantoina o propossifene.
Nove dei 10 farmaci più comunemente coinvolti, appartenevano a tre classi farmacologiche: anticoagulanti orali o antiaggreganti piastrinici (warfarin, aspirina e clopidogrel), farmaci antidiabetici (insulina, metformina, gliburide e glipizide) e farmaci con basso indice terapeutico (digossina e fenitoina).

I risultati ottenuti in questo studio devono essere interpretati nel contesto di alcuni importanti limiti. In particolare:

- sono stati considerati solo gli eventi avversi che hanno causato una visita al pronto soccorso;
- sono stati analizzati soltanto i dati relativi al 2004 e 2005;
- poiché nel NEISS-CADES le segnalazioni di eventi avversi sono state effettuate dai medici del pronto soccorso, è probabile che la sensibilità di tale studio sia inferiore a quella di altri approcci quali revisioni condotte da medici o farmacisti opportunamente formati, generazione di segnali tramite sistemi informatizzati, interviste con i pazienti o tecniche combinate, che vengono utilizzati per l'identificazione di eventi avversi non diagnosticati ed ignoti;
- poiché il NAMCS ed il NHAMCS non collezionano dati relativi a dose, regime o aderenza al trattamento, è possibile che analisi delle prescrizioni basate su ricette dispensate, dosi equivalenti o indagini su pazienti possano fornire dati diversi sull'uso dei farmaci.

In conclusione, rispetto ad altri medicinali, i farmaci considerati potenzialmente inappropriati secondo i criteri di Beers presentano un minor rischio di visite al pronto soccorso causate da ADE.
I medici dovrebbero continuare ad utilizzare i criteri di appropriatezza prescrittiva per selezionare i farmaci da utilizzare nei pazienti anziani, ma dovrebbero anche attuare degli interventi atti a migliorare la pratica d'uso di anticoagulanti, antidiabetici e farmaci con basso indice terapeutico.

Riferimento bibliografico
Budnitz DS, et al. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. Ann Intern Med. 2007; 147:755-65.

Sicurezza delle statine nella pratica clinica

A cura della Dott. ssa Carmen Ferrajolo

Le statine rappresentano una classe di farmaci efficaci nel ridurre l'ipercolesterolemia e, quindi, il rischio associato di eventi cardiovascolari, come infarto del miocardio, ictus e la necessità di rivascolarizzazione arteriosa.
Miopatia e rabdomiolisi sono rare reazioni avverse associate all'uso di dosi standard di questi farmaci, mentre l'incremento asintomatico dei livelli delle transaminasi, rilevato con tutte le statine, non è chiaramente associato ad un aumento del rischio di insufficienza epatica.

Le statine agiscono come inibitori competitivi della 3-idrossi 3-metilglutaril CoA (HMG CoA) reduttasi, enzima coinvolto nella tappa limitante della biosintesi del colesterolo.
Dalla loro introduzione in commercio, numerosi trial clinici randomizzati, di ampie dimensioni e alta qualità, hanno dimostrato la capacità di queste molecole nel ridurre il rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare. Il grado di riduzione del rischio cardiovascolare è direttamente proporzionale alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL (low-density lipoprotein) ed entrambi gli effetti sono attribuibili al principale meccanismo d'azione delle statine. Questo motivo e l'evidenza di un maggiore beneficio associato ad una terapia più intensiva hanno incoraggiato l'utilizzo di dosaggi più elevati di statine. Inoltre, poiché, attualmente, il mantenimento di livelli bassi di colesterolo resta un fattore essenziale raccomandato ad un'ampia popolazione a rischio cardiovascolare, la sicurezza delle statine ha assunto un ruolo di notevole importanza.

In questa revisione sono stati valutati due aspetti della sicurezza delle statine: la *safety* nel realizzare e mantenere bassi livelli di colesterolo totale e LDL e la sicurezza di ogni statina disponibile a diversi intervalli di dosaggio.
Le informazioni sulla sicurezza delle statine sono state estrapolate da studi randomizzati di specifiche statine, prendendo in considerazione le segnalazioni spontanee di eventi avversi e altre fonti. I trial randomizzati e controllati, infatti, sono privi dei bias tipici delle segnalazioni spontanee o di studi retrospettivi e, quindi, maggiormente idonei a valutare gli eventi indesiderati comuni. Al contrario, gli studi osservazionali senza gruppo di controllo forniscono minori informazioni sui sintomi più frequenti ma, insieme ad altre fonti, restano fondamentali per la rilevazione di un evento raro.

I soli eventi avversi delle statine ben documentati sono la tossicità muscolare, che include la miopatia e la rabdiomiolisi e gli effetti sugli enzimi epatici.

Tutte le statine possono provocare occasionalmente miopatia che potrebbe progredire in rabdomiolisi. Il richio, tuttavia, varia in funzione del principio attivo scelto e aumenta in corrispondenza dell'assunzione di dosi elevate.
La miopatia è definita come un generico sintomo muscolare (dolore, flaccidità o debolezza) accompagnato da un aumento della concentrazione di creatinchinasi dieci volte maggiore del limite superiore del valore normale (detta anche miosite).
La rabdomiolisi è una miopatia più severa che comporta danno muscolare e rilascio nel circolo sanguigno di miogoblina, che può provocare una colorazione marrone delle urine e un rischio di danno renale. La diagnosi di rabdomiolisi, in genere, è certa quando i valori della concentrazione di

creatinchinasi superano di 40 volte il limite superiore del valore normale e/o c'è un'evidenza di danno d'organo, come insufficienza renale acuta o peggiorata funzionalità renale.
La mialgia, Invece, si riferisce al dolore muscolare in assenza di aumento della concentrazione di creatinchinasi.
Il rischio di miopatia a dosi standard è estremamente basso (<0,01%), con una bassa variabilità tra le diverse statine, ad eccezione della rosuvastatina, per la quale i dati estrapolati dai vari trial sono insufficienti a formulare delle conclusioni.

Le dosi standard considerate in questa revisione si riferiscono alle prescrizioni giornaliere con le quali si ottiene una riduzione del colesterolo del 30-45% (atorvastatina 10–20 mg, fluvastatina 40–80 mg, lovastatina 40 mg, pravastatina 40 mg, rosuvastatina 10 mg, e simvastatina 20–40 mg).
Tuttavia, il rischio di miopatia aumenta con l'incremento della dose per tutte le statine, anche se per alcune è più evidente che per altre, mentre con atorvastatina a dosi giornaliere di 80 mg il rischio rimane molto basso (5,5% atorvastatina 80 mg *vs* 6,0% placebo), per simvastatina a dosi giornaliere di 80 mg risulta un'incidenza di miopatia dello 0,53% rispetto allo 0,08% calcolato per simvastatina 40 mg/die.

Un incremento del rischio si osserva anche in seguito a fenomeni di interazione farmacologica. Casi di miopatia e rabdomiolisi sono stati riportati più frequentemente in associazione all'uso concomitante di statine e altri ipolipemizzanti (in particolare i fibrati).
Nonostante tali eventi indesiderati si manifestino con più probabilità dopo pochi mesi dall'inizio del trattamento con statine, o all'aumentare del dosaggio, sono stati documentati casi anche dopo alcuni anni di trattamento, probabilmente dovuti a fenomeni di interazioni tra farmaci. Infatti, vari farmaci possono interferire con il metabolismo di alcune statine attraverso la via del citocromo P450 e/o con altri meccanismi di interazione.
Nonostante sia ampiamente noto che le statine determinano miopatia, la sperimentazione clinica non ha dimostrato una chiara correlazione tra statine e mialgia. Inoltre, non è semplice diagnosticare una miopatia, anche perché la patogenesi coinvolge numerosi fattori; è necessario, comunque, sospendere il trattamento con statine qualora sintomi patognomonici di miopatia dovessero manifestarsi. Se i livelli di creatinchinasi sono sostanzialmente elevati (>10000 IU/L), è raccomandata la somministrazione di terapia reidratante per minimizzare il rischio di danno renale. In seguito a questo intervento, i livelli di creatinchinasi dovrebbero ritornare a valori normali e la sintomatologia regredire, generalmente con recupero completo.

Dopo i primi sei mesi di trattamento con statine, è stato osservato un aumento asintomatico della concentrazione di alcune transaminasi epatiche, in particolar modo alanina e aspartato transaminasi. Questo effetto indesiderato è del tutto asintomatico e reversibile in seguito all'interruzione della terapia o alla diminuzione del dosaggio pertanto, non è associato ad un aumentato rischio di malattia epatica.
Dal momento che anche altri farmaci ipolipemizzanti, inclusi fibrati, niacina ed ezetimibe, determinano un incremento di tutti gli enzimi epatici, questa condizione suggerisce che potrebbe trattarsi di una risposta epatica alla riduzione della frazione lipidica piuttosto che di epatotossicità.

L'uso di statine, soprattutto a dosi più elevate (atorvastatina e simvastatina 80 mg/die), è associato ad altri eventi avversi non gravi, principalmente disturbi gastrointestinali come diarrea, dolore addominale, nausea.

La revisione conferma che le statine, a dosi terapeutiche, presentano un buon profilo di sicurezza e che, pertanto, rappresentano uno dei più significativi contributi alla terapia del rischio cardiovascolare.

Riferimento bibliografico
Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007; 370: 1781-90.

Cardiotossicità da sunitinib

A cura della Dott. ssa Maria Antonietta Catania

Gli inibitori della tirosin-chinasi, disegnati per colpire le cellule neoplastiche in cui tali enzimi sono mutati o iperfunzionanti, possono avere effetti tossici anche su cellule "normali", portando ad eventi avversi inattesi, ad esempio a carico del muscolo cardiaco. Questo può comportare disfunzioni non facilmente riconoscibili nei trial clinici, anche perché la sintomatologia dello scompenso cardiaco congestizio non è specifica e può essere erroneamente attribuita alla malattia neoplastica sottostante piuttosto che al trattamento.

Anche il sunitinib, inibitore multitarget della tirosin-chinasi, approvato negli Stati Uniti ed in Europa per il trattamento del carcinoma renale metastatico e dei tumori stromali gastrointestinali, è stato associato a cardiotossicità. Nei trial condotti su questo farmaco sono emerse alcune evidenze di un possibile tropismo cardiaco della sua tossicità, ma mancano studi disegnati appositamente per stabilire gli eventi avversi cardiovascolari.

Per valutare il rischio cardiovascolare associato all'impiego di sunitinib, è stata condotta una revisione retrospettiva di tutti gli eventi cardiovascolari in 75 pazienti imatinib-resistenti con tumore stromale gastroenterico metastatico, arruolati in un trial di fase I/II.
L'endopoint cardiovascolare composito di questo studio era rappresentato da morte cardiaca, infarto miocardico e scompenso cardiaco congestizio. Inoltre, è stato valutato l'effetto di sunitinib sulla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) e sulla pressione arteriosa.
La cardiotossicità diretta del sunitinib è stata testata mediante studi su miocardiociti di ratto e su topi, cercando anche di capire i possibili meccanismi patogenetici.

Eventi cardiovascolari sono stati registrati in 8 dei 75 pazienti che hanno ricevuto cicli ripetuti di sunitinib, di cui 6 hanno sviluppato scompenso cardiaco di classe III-IV secondo la classificazione NYHA. Dieci su 36 pazienti trattati alla dose approvata di sunitinib hanno subito una riduzione della FEVS di almeno il 10%, mentre 7 hanno avuto una riduzione ≥15%. Il sunitinib ha inoltre causato un aumento dei valori medi della pressione media sistolica e diastolica e 35/75 pazienti (47%) hanno sviluppato ipertensione (>150/100 mmHg).
Sia lo scompenso che la disfunzione ventricolare hanno risposto alla sospensione del farmaco ed alla terapia medica. Le disfunzioni registrate sono state associate ad alterazioni istopatologiche rilevabili in biopsie endomiocardiche di alcuni pazienti, quali ipertrofia miocitaria ed alterazioni della struttura mitocondriale, in assenza di modifiche infiammatorie o fibrotiche.

Gli studi condotti sugli animali, sia in vitro che in vivo, hanno evidenziato come il sunitinib abbia causato danno mitocondriale ed apoptosi dei cardiomiociti. Nel complesso, i dati di laboratorio suggeriscono che la disfunzione ventricolare possa essere indotta da un danno cellulare diretto ed esacerbata dall'ipertensione.

I pazienti trattati con sunitinib, soprattutto quelli con anamnesi positiva per patologie coronariche o fattori di rischio cardiaco, dovrebbero essere quindi monitorati accuratamente per evidenziare l'eventuale insorgenza di ipertensione e riduzione della FEVS.

Riferimenti bibliografici
Chu TF et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Lancet 2007; 370: 2011-19.

Broncodilatatori per via inalatoria a lunga durata d'azione: dati di sicurezza a confronto in uno studio di coorte in medicina generale in Gran Bretagna

A cura del Dott. Marco Tuccori

L'uso di broncodilatatori per via inalatoria a lunga durata d'azione, anticolinergici o agonisti del recettore adrenergico β_2, è raccomandato come terapia di mantenimento della bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Tra i farmaci anticolinergici, l'unico autorizzato in Gran Bretagna è il tiotropio (in Italia disponibili anche ipratropio e oxitropio), indicato nella terapia di mantenimento a lungo termine del broncospasmo associato a BPCO, comprese bronchite cronica ed enfisema, alla dose di 18 μg 1 volta/die.

I beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) comprendono salmeterolo e formoterolo, entrambi approvati nella terapia di mantenimento della BPCO in due somministrazioni giornaliere (*).

Il presente studio di coorte si propone di confrontare il rischio di mortalità totale e di eventi avversi respiratori e cardiaci associati all'uso dei due tipi di broncodilatatori (tiotropio vs salmeterolo o formoterolo) a lunga durata d'azione in medicina generale. Gli end-point principali comprendono mortalità per qualsiasi causa, eventi cardiaci (inclusi angina, fibrillazione o flutter atriale, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio e tachicardia) ed esacerbazione della BPCO. Gli endpoint secondari includono altri due eventi avversi respiratori (esacerbazione dell'asma e polmonite) e stitichezza. Il rischio di stitichezza, effetto noto e comune di tiotropio, è stato inserito tra gli end point secondari per saggiare la sensibilità dello studio nel rilevare effetti conosciuti.

La fonte dei dati di questo studio è il database del *The Health Information Network* (THIN) che raccoglie informazioni relative a pazienti in medicina generale in Gran Bretagna (3.425.028 pazienti registrati da 220 medici di medicina generale al momento dello studio).

La popolazione in studio è composta da pazienti arruolati nel database THIN, con età >40 anni, che avevano ricevuto almeno una prescrizione dei farmaci in studio (tiotropio o LABA) tra novembre 2002 e giugno 2004, per i quali si disponeva di dati di prescrizione relativi ad almeno 1 anno precedente e che non presentavano asma come unica diagnosi di disturbo respiratorio.

La popolazione finale comprendeva 2.862 pazienti (1.061 trattati con tiotropio e 1.801 con LABA). La maggior parte delle prescrizioni di LABA era relativa a salmeterolo (formoterolo comprendeva solo il 6.4% del totale delle prescrizioni).

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nelle due popolazioni relativamente alla mortalità totale (Hazard Ratio (HR): 0.93; 95% CI: 0.59-1.44) e alla maggior parte degli eventi cardiaci quali angina (HR: 0.77; 95% CI: 0.37-1.59), fibrillazione o flutter atriale (HR: 0.60; 95% CI: 0.25-1.42), infarto del miocardio (HR: 1.29, 95% CI: 0.45-3.66) e tachicardia (HR: 0.66; 95%CI: 0.29-1.51).

È stata osservata una riduzione non significativa del rischio di insufficienza cardiaca (HR: 0.65; 95% CI: 0.37-1.12) negli utilizzatori di tiotropio. Il rischio di esacerbazioni della BPCO (HR:1.15; 95%CI: 0.79-1.67) e polmonite (HR: 1.11; 95%CI: 0.38-3.26) è risultato simile in entrambi i gruppi, mentre tra gli utilizzatori di tiotropio è stata osservata una riduzione del rischio di esacerbazione dell'asma (HR: 0.41; 95%CI 0.26-0.64) .

L'uso di tiotropio e di LABA in monoterapia è stato associato ad un rischio paragonabile di mortalità totale e di eventi cardiovascolari.

Il rischio ridotto di esacerbazione dell'asma osservato per tiotropio può essere dovuto a fattori di confondimento residui, legati a differenze di indicazione tra le due classi di farmaci.

L'analisi suggerisce una riduzione non significativa del rischio di eventi cardiaci per tiotropio rispetto ai LABA in monoterapia, con una possibile eccezione per l'infarto miocardico.

(*) Indicazioni terapeutiche autorizzate in Italia

- Tiotropio: terapia di base a lungo termine della BPCO.
- Ipratropio e oxitropio: BPCO con componente asmatica.
- Salmeterolo: trattamento a lungo termine dell'ostruzione bronchiale reversibile in pazienti con BPCO.
- Formoterolo: prevenzione e trattamento del broncospasmo in pazienti con broncopneumopatie ostruttive, quali asma bronchiale e bronchite cronica, con o senza enfisema, come pure del broncospasmo indotto da allergeni, da sforzo o da freddo.

Conflitto di interesse dichiarato: Tutti gli autori sono dipendenti o consulenti di Boehringer Ingheleim Pharmaceuticals Incorporated, azienda che produce e commercializza tiotropio.

Riferimento bibliografico

Jara M et al. Comparative safety of long-acting inhaled bronchodilators. Drug Safety 2007; 30: 1151-60.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!

La SIF è un'associazione senza scopo di lucro, sostienila con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.

CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. ssa Patrizia Berto (Università di Padova; Presidente PBE consulting Verona) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott. Alessandro Oteri (Università di Messina) Dott. ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

DISCLAMER – Leggere attentamente

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 (**sif@unito.it**), 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

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