

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Interferone beta-1a e doxiciclina in combinazione nella terapia della sclerosi multipla: studio in aperto

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/135039> 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)



Newsletter numero 8 del 15.02.2008

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

- Interruzione dell'ACCORD trial
- “Resistenza” all'aspirina e rischio di morbidità cardiovascolare: una revisione sistematica ed una metanalisi
- Supplementi di calcio ed eventi vascolari in donne anziane in postmenopausa ed in buona salute
- Influenza dell'etnia sugli esiti dell'ipertensione con e senza sindrome metabolica
- Screening di statine per possibile rischio di carcinogenesi: 9 anni di follow-up su 361.859 pazienti
- Sanguinamento gastrointestinale dovuto all'interazione tra inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): una metanalisi
- Aumento del rischio di sanguinamento con l'uso concomitante di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e cumarinici
- Sicurezza dei farmaci nelle donne in gravidanza e per i loro bambini: l'ignoranza non è un bene
- Etanercept per il trattamento della psoriasi a placche in bambini e adolescenti
- Confronto di efficacia e sicurezza dei farmaci di fondo (*Disease-Modifying Antirheumatic drugs- DMARD*) per il trattamento dell'artrite reumatoide: una revisione sistematica
- Interferone beta-1a e doxiciclina in combinazione nella terapia della sclerosi multipla: studio in aperto
- Consumo di caffeina durante la gravidanza e rischio di aborto
- I farmaci antidepressivi sotto la lente d'ingrandimento: i risultati di due studi recentemente pubblicati
- Switching da inibitori della ricaptazione della serotonina a duloxetina: due tecniche a confronto
- Tempo di riospedalizzazione in pazienti con disturbo depressivo maggiore in terapia con venlafaxina o fluoxetina.

Interruzione dell'ACCORD trial

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Il National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ha annunciato l'interruzione di un braccio dell'ACCORD trial, a causa di una mortalità più elevata rilevata in uno dei gruppi trattati.

L'ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) trial è un ampio studio clinico condotto su adulti affetti da diabete di tipo 2 a rischio elevato di patologie cardiovascolari.

Gli adulti affetti da diabete di tipo 2 hanno un rischio 2-4 volte superiore di morire per patologia cardiaca e stroke rispetto ai soggetti non diabetici e circa il 65% dei diabetici muore per cardiopatia o stroke.

L'obiettivo dell'ACCORD trial è quello di testare diverse strategie terapeutiche piuttosto che una semplice terapia farmacologica. In particolare, si è pensato di mettere a confronto 3 approcci terapeutici per stabilire quello maggiormente in grado di ridurre l'elevata percentuale di eventi cardiovascolari maggiori (attacco cardiaco, stroke o decesso per cause cardiache) nei diabetici di tipo 2 più a rischio.

Gli approcci terapeutici oggetto dello studio sono stati: abbassamento intensivo della glicemia (emoglobina glicata < 6%) rispetto ad un trattamento standard (emoglobina glicata pari a 7-7,9%); abbassamento intensivo della pressione arteriosa sistolica (< 120 mmHg) rispetto ad un trattamento standard (raggiungimento di 140 mmHg); trattamento della lipidemia con statina + fibrato (aumento del colesterolo HDL e riduzione dei trigliceridi) rispetto a statina in monoterapia (riduzione del colesterolo LDL).

Lo studio ha iniziato ad arruolare pazienti nel 2001 coinvolgendo 77 centri in Canada e Stati Uniti. In totale sono stati arruolati 10.251 pazienti di età compresa tra 40 e 82 anni (età media 62), con almeno 10 anni di patologia diabetica ed a particolare rischio cardiovascolare (per precedenti cardiovascolari o per presenza di fattori di rischio in aggiunta al diabete, quali elevati livelli di colesterolo LDL, ipertensione, fumo od obesità).

Per ridurre la glicemia sono stati utilizzati, in entrambi i bracci, tutte le principali classi di farmaci approvati dalla FDA per trattare il diabete, anche in associazione e con schemi posologici molto variegati. I farmaci inclusi nello studio sono stati: metformina, glitazoni, insuline, sulfaniluree (gliclazide, glimepiride, glipizide, gliburide), acarbiosio ed exenatide.

Il valore medio di emoglobina glicata raggiunto a seguito di trattamento intensivo è stato del 6,4% versus il 7,5% ottenuto dalla terapia standard.

Tuttavia, nel braccio sottoposto a trattamento intensivo sono stati registrati più decessi rispetto al braccio sottoposto a trattamento standard (257 decessi versus 203; 3 decessi per 1000 pazienti-anno in più rispetto al trattamento standard, dopo una media di 4 anni di trattamento). Circa la metà dei decessi ha avuto una causa cardiovascolare (attacco cardiaco, morte cardiaca improvvisa, scompenso, stroke ecc).

Nella conferenza indetta per annunciare l'interruzione del trattamento ipoglicemizzante intensivo, il direttore del NHLBI ha tenuto a sottolineare l'importanza di questo dato, perché ha fatto rilevare la possibile pericolosità di una drastica riduzione della glicemia finalizzata al raggiungimento di valori normali e ad una HbA_{1C} < 6%.

I ricercatori dell'ACCORD hanno estesamente analizzato i dati disponibili e non sono stati in grado di identificare una causa specifica che giustificasse la differenza di mortalità tra i 2 gruppi. In base alle analisi effettuate, non ci sono evidenze che un farmaco o combinazione di farmaci possa esserne responsabile. In particolare è stato analizzato il ruolo del rosiglitazone, in considerazione dei recenti dati di letteratura, ma non è stato riscontrato alcuna correlazione con i risultati ottenuti.

Secondo il Dr. Buse, dell'American Diabetes Association, ci possono essere tre possibili spiegazioni: un'osservazione casuale, che potrebbe non essere confermata ad un ulteriore follow-up,

l'effetto avverso di un farmaco o di un'associazione di farmaci, oppure la negativa ripercussione dell'eccessiva riduzione della glicemia nei diabetici anziani e cardiopatici.

Del resto gli studi finora eseguiti non si erano prefissati il raggiungimento di valori così bassi di emoglobina glicata né avevano coinvolto pazienti più anziani, con una lunga storia di diabete e con rischio cardiovascolare più elevato.

L'ACCORD sta comunque proseguendo, utilizzando però solo il trattamento ipoglicemizzate standard (avendo come target il raggiungimento di emoglobina glicata compresa tra 7 e 7,9%). I ricercatori condurranno, comunque, ulteriori analisi sul braccio interrotto.

Secondo il NHLBI, i pazienti affetti da diabete di tipo 2 non devono allarmarsi per questi risultati, perché anche se la popolazione reclutata nell'ACCORD rispecchia sufficientemente la maggior parte dei diabetici di tipo 2, nella pratica clinica non vengono applicati trattamenti così intensivi e non ci si prefigge una riduzione drastica dell'emoglobina glicata (le attuali linee guida raccomandano il mantenimento di valori inferiori al 7%), per altro difficilmente raggiungibile.

Questi risultati non sono invece applicabili ai pazienti con diabete di tipo 1, per i quali si raccomanda sempre un inteso e precoce controllo della glicemia, né ai pazienti con diabete di tipo 2 più giovani, con patologia meno definita e con rischio cardiovascolare più basso, perché l'ACCORD non ha incluso pazienti con queste caratteristiche.

I risultati di questo trial sottolineano la necessità di condurre studi ampi e ben disegnati che valutino in maniera esaustiva quale possa essere il trattamento ottimale per il diabete.

Riferimenti bibliografici

Hughes S. Intensive-glycemic-control arm of ACCORD stopped. www.medscape.com/viewarticle/569835

Hughes S. The Day After: Experts Puzzled Over Increased Death Rate in ACCORD.

www.medscape.com/viewarticle/569886

National Heart, Lung, and Blood Institute. ACCORD telebriefing prepared remarks. February 6, 2008.

www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord/index.htm.

"Resistenza" all'aspirina e rischio di morbidità cardiovascolare: una revisione sistematica ed una metanalisi

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'aspirina, i cui benefici nella riduzione di outcome cardiovascolari (infarto del miocardio, stroke e decessi vascolari in prevenzione secondaria) sono indiscutibili, può non essere efficace in alcuni soggetti. Si è cercato di stabilire se questa "resistenza" clinica all'aspirina possa essere dose-dipendente, se esistano soggetti poco responsivi a questo farmaco per predisposizione genetica o, più semplicemente, scarsamente aderenti alla terapia.

Al momento, la ricerca si è soprattutto focalizzata sulla dimostrazione di una reale esistenza di una resistenza all'aspirina e se possa rappresentare un fattore prognostico sfavorevole. Tra l'altro, non esiste un test universalmente accettato per definire la resistenza all'aspirina.

Alcuni autori ritengono che la minore responsività rientri in una normale variabilità farmacocinetica e farmacodinamica. Altri ammettono che la resistenza all'aspirina esiste ma dubitano della sua importanza prognostica.

Per determinare se esista una correlazione tra resistenza all'aspirina ed outcome clinici in soggetti cardiopatici, è stata condotta una revisione sistematica ed una metanalisi di 20 studi (nella maggior parte dei quali l'aspirina veniva somministrata a dosi di 75-325 mg/die) su un totale di 2930 pazienti. Di questi, 810 (28%) sono stati definiti resistenti. La resistenza è stata maggiormente riscontrata nelle donne e nei pazienti con danno renale ($p < 0,001$ e $p < 0,03$). Tutti i soggetti resistenti, indipendentemente dai sintomi clinici sottostanti, risultavano a maggior rischio di decesso, sindrome coronarica acuta, fallimento di procedure vascolari o nuovi eventi cerebrovascolari.

Un evento cardiovascolare si è verificato nel 41% dei pazienti (odds ratio 3,85; CI 95%: 3,08-4,80), il decesso nel 5,7% (5,99; 2,28-15,72) ed una sindrome coronarica acuta nel 39,4% (4,06; 2,96-5,56). I pazienti resistenti all'aspirina, inoltre, non hanno tratto beneficio da altri trattamenti antiaggreganti (es. clopidogrel o tirofiban).

La metanalisi ha dimostrato che i pazienti definiti "resistenti" all'aspirina sono soggetti ad un rischio 4 volte più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori, indipendentemente dal metodo usato per quantificare la resistenza.

Nonostante quanto emerge da questo lavoro, rimangono diversi dubbi. Non si sa se la resistenza all'aspirina sia una reale risposta anomala o se rifletta una normale variabilità dell'attività terapeutica, né è chiaro se sia un fattore prognostico negativo. Inoltre, bisogna anche considerare le ripercussioni pratiche sull'attività clinica. Qualora i medici dovessero sospettare una resistenza all'aspirina dovrebbero effettuare una valutazione ad ampio spettro del rischio trombotico ed emorragico, dovrebbero prendere in esame la probabilità di una mancata aderenza alla terapia e la disponibilità di altre terapie antiaggreganti, che tuttavia, potrebbero non garantire un adeguato risultato terapeutico.

Sulla scorta di questa valutazione, possono essere attuate diverse strategie (pur con le dovute perplessità legate alla non facile individuazione di un'eventuale resistenza e di un'alternativa terapeutica altrettanto valida su cui i clinici siano concordi): l'aggiunta di un altro farmaco antiaggregante (nei soggetti ad elevato rischio trombotico e basso rischio di sanguinamento), la sostituzione dell'aspirina con il clopidogrel (nei soggetti a rischio trombotico moderato e a basso rischio emorragico), aumento del dosaggio di aspirina (fino a 325 mg/die nei soggetti con modesto aumento del rischio trombotico e rischio emorragico lieve-moderato) o continuare con lo stesso regime antiaggregante (per tutti quei soggetti ad elevato rischio emorragico). Il problema di trovare una risposta oggettivamente scientifica all'efficacia di queste strategie poggia sulla mancanza di trial clinici randomizzati e controllati.

Forse sarà possibile ottenere qualche risposta quando saranno disponibili i risultati di trial come il TREND-AR (valutazione del tirofiban su endpoint surrogati nella prevenzione di complicanze ischemiche in corso di interventi coronarici percutanei in soggetti resistenti all'aspirina), anche se un solo studio non potrà certo fugare tutte le perplessità.

Il crescente interesse nei confronti della resistenza all'aspirina potrebbe però trovare anche un'altra spiegazione: il desiderio da parte delle ditte farmaceutiche di spodestare l'aspirina, ad oggi farmaco leader nelle patologie cardiovascolari, a vantaggio di alternative più costose ma di efficacia non superiore.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato tra gli autori dello studio mentre uno degli autori dell'editoriale di riferimento dichiara di avere ricevuto contributi dalla Bristol Myers Squibb.

Riferimenti bibliografici

Biondi-Zoccai G, Lotrionte M. Aspirin resistance in cardiovascular disease. *BMJ* 2008; 336: 166-7.

Krasopoulos G et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195-8.

Supplementi di calcio ed eventi vascolari in donne anziane in postmenopausa ed in buona salute

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Alcune evidenze suggeriscono che un elevato apporto di calcio potrebbe svolgere effetti positivi su obesità, pressione arteriosa e livelli di colesterolo, determinando una protezione nei confronti delle patologie cardiovascolari. D'altra parte, alcuni studi hanno sottolineato il possibile ruolo del calcio

nell'accelerazione del processo di calcificazione dei vasi sanguigni, con potenziale aumento del rischio di eventi avversi vascolari.

Alla luce di queste premesse, l'obiettivo dello studio di Bolland et al è stato quello di stabilire l'effetto dei supplementi di calcio sull'incidenza di infarto del miocardio, stroke e morte improvvisa in donne sane in post-menopausa. Si tratta di un'analisi secondaria dei dati provenienti da un trial clinico randomizzato (RCT) della durata di 5 anni, che era stato disegnato con l'obiettivo di valutare gli effetti del calcio sulla densità ossea e sull'incidenza di fratture.

Sono state incluse nell'analisi donne in menopausa da almeno 5 anni, di età ≥ 55 anni e con aspettativa di vita superiore ai 5 anni. Sono state escluse dallo studio le donne in terapia farmacologica per osteoporosi; con patologie maggiori in atto (malattie epatiche o renali, disfunzioni tiroidee, neoplasie, malattie ossee di origine metabolica); livelli serici di 25-idrossivitamina D inferiori a 25 nmol/l.

Le principali misure di esito erano i singoli eventi avversi cardiovascolari a 5 anni (decesso, morte improvvisa, infarto del miocardio, angina, dolore toracico di altra natura, stroke, attacco ischemico transitorio); è stato inoltre valutato un end point composito, costituito da infarto del miocardio, stroke e morte improvvisa.

È stato esaminato il database nazionale dei ricoveri ospedalieri della Nuova Zelanda, al fine di individuare casi non segnalati di ospedalizzazione per cause cardiovascolari, e sono state revisionate anche le corrispondenti cartelle cliniche. Maggiori dettagli sulla metodologia applicata allo studio sono riportati in pubblicazioni precedenti (*Reid IR et al. Am J Med 2002; 112: 343-7; Reid IR et al. Am J Med 2006; 119: 777-85*).

Lo studio ha considerato 1471 donne in postmenopausa (età media 74 anni), che sono state randomizzate al trattamento con supplementi di calcio 1 g/die (732 soggetti) o a placebo (739 soggetti).

Le caratteristiche basali dei due gruppi (età, peso, creatinina serica, colesterolo totale, trigliceridi, fumo, pregresse patologie cardiovascolari, diabete, ecc.) erano sovrapponibili. 336 donne in terapia con i supplementi di calcio e 296 trattate con placebo hanno interrotto lo studio prima della sua conclusione.

Valutando i possibili eventi cardiovascolari auto-segnalati o descritti dai familiari delle partecipanti allo studio, il rischio di infarto del miocardio è risultato maggiore nelle donne in terapia con supplementi di calcio (RR 2,24; CI 95% 1,20-4,17; $p=0,0099$), mentre non è stata identificata una differenza significativa tra i gruppi nelle incidenze di altri eventi cardiovascolari. L'end point composito di infarto del miocardio, stroke o morte improvvisa risultava comunque significativamente più elevato nel gruppo di donne trattate con calcio (RR 1,66; CI 95% 1,15-2,40; $p = 0,0075$).

Dopo aver effettuato un processo di validazione dei casi, è stato confermato il dato inerente l'aumento del rischio di infarto del miocardio nelle pazienti in terapia con calcio (RR 2,12; CI 95% 1,01-4,47; $p=0,047$), mentre le incidenze relative ad altri eventi cardiovascolari o all'end point composito non differivano significativamente tra i due gruppi.

In seguito all'aggiunta dei dati ospedalieri (non segnalati) provenienti dal database nazionale, è stato osservato che i rischi relativi di infarto del miocardio (RR 1,49; CI 95% 0,86-2,57) e dell'end point composito (RR 1,21; CI 95% 0,84-1,74), non mostravano significatività statistica. Le curve di sopravvivenza relative alle frequenze di infarto miocardico nei due gruppi erano sovrapponibili fino a 24 mesi, mentre divergevano successivamente, suggerendo così una lenta insorgenza dell'evento.

Il metodo di regressione di Poisson è stato utilizzato per determinare se l'effetto del trattamento sul numero di eventi per partecipante fosse indipendente da potenziali fattori di confondimento, quali

età e velocità di filtrazione glomerulare; storia di ischemia cardiaca, stroke, ipertensione, dislipidemia e diabete; e compliance del paziente al trattamento farmacologico. I valori statistici (p) non risultavano significativamente modificati da tali elementi, ma l'alta compliance e la storia pregressa di patologie ischemiche cardiache costituivano dei fattori di rischio indipendenti.

Gli autori hanno stimato che il numero di donne da trattare (NNT - *Number Needed to Treat*) con calcio per 5 anni al fine di osservare un episodio di infarto del miocardio è pari a 44, mentre è pari a 56 nel caso dello stroke. Il valore di NNT per la prevenzione di una frattura sintomatica in donne trattate con calcio è uguale a 50.

Lo studio risente di alcune limitazioni, poiché include una coorte di piccole dimensioni costituita prevalentemente da donne anziane e di etnia caucasica e si basa sull'utilizzo di dati derivati indirettamente da database ospedalieri e da cartelle cliniche.

Secondo l'editoriale di accompagnamento, per ottenere dei dati definitivi circa la potenziale tossicità cardiovascolare dei supplementi di calcio, sarebbe necessario ripetere l'analisi su altre banche dati che includano ampi studi clinici con end point primari cardiovascolari, condotti in pazienti con aderenza a lungo termine alla terapia.

Sebbene non conclusivi, i dati di questo studio mettono in evidenza un trend positivo relativamente al rischio di infarto dal miocardio in donne in postmenopausa trattate con supplementi di calcio. Secondo gli autori, ciò metterebbe in discussione l'utilità di tale terapia per la prevenzione delle fratture, in quanto i potenziali rischi potrebbero superare i benefici, soprattutto nelle donne anziane.

Riferimenti bibliografici

Bolland MJ et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6.

Jones and Winzenberg. Cardiovascular risks of calcium supplements in women. *BMJ* 2008; 336: 226-7.

Influenza dell'etnia sugli esiti dell'ipertensione con e senza sindrome metabolica

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

I pazienti ipertesi con sindrome metabolica/cardiometabolica (MetS) sono particolarmente a rischio di sviluppare complicanze.

È noto che l'etnia svolge un ruolo nell'ambito della MetS, ad esempio i pazienti di etnia negroide con MetS hanno, in confronto con i soggetti di etnia caucasica, una maggiore prevalenza di ipertensione, diabete mellito di tipo 2 e obesità, mentre presentano livelli inferiori di trigliceridi e superiori di HDL.

Sebbene non ci siano dati sugli esiti clinici, i farmaci di prima scelta nei pazienti ipertesi sono considerati gli antipertensivi con effetti favorevoli sul metabolismo (es. alfa-bloccanti, ACE-inibitori e calcio-antagonisti), rispetto a farmaci con un profilo meno favorevole (es. beta-bloccanti e diuretici tiazidici).

I risultati dello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) hanno dimostrato la non superiorità di alfa-bloccanti, ACE-inibitori e calcio-antagonisti in confronto ai diuretici tiazidici nella prevenzione degli eventi cardiovascolari o renali nell'intera coorte di pazienti esaminata o in analisi per sottogruppi stratificati in funzione dell'etnia, del diabete o della funzionalità renale.

Inoltre, gli ACE-inibitori sono risultati meno efficaci nella prevenzione di diversi outcome cardiovascolari, soprattutto nei pazienti di etnia negroide.

Nello studio ALLHAT, un RCT in doppio cieco, sono stati arruolati 42.418 partecipanti (di entrambi i sessi), di età >55 anni, con ipertensione e almeno un altro fattore di rischio per coronaropatia.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere clortalidone (n=15.255), amlodipina (n=9.048), lisinopril (n=9.054) o doxazosin (n=9.061).

Questa analisi per sottogruppi dell'ALLHAT ha confrontato l'influenza che può avere l'etnia sugli esiti dell'ipertensione con o senza MetS, dove la MetS era definita come ipertensione associata ad almeno 2 condizioni: alterazioni della glicemia (a digiuno ≥ 100 mg/dl, non a digiuno ≥ 200 mg/dl o una storia di diabete), indice di massa corporea >30 , livello di trigliceridi a digiuno >150 mg/dl e HDL <40 mg/dl negli uomini e <50 mg/dl nelle donne.

L'outcome primario era rappresentato da coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Gli outcome secondari comprendevano la mortalità da tutte le cause, stroke fatale e non fatale, coronaropatia combinata (l'outcome primario, rivascolarizzazione coronarica o angina che ha richiesto ospedalizzazione) e malattia cardiovascolare combinata (coronaropatia combinata, stroke, angina trattata, insufficienza cardiaca [fatale, ospedalizzata o trattata ma non ospedalizzata] o arteriopatia periferica).

Sono stati specificati anche l'insufficienza renale allo stadio terminale (dialisi, trapianto renale o morte per nefropatia) e i componenti degli outcome secondari maggiori.

Il 54,4% dei pazienti (n=23.077) incontrava i criteri per la diagnosi di MetS. Si trattava nella maggior parte dei casi di pazienti più giovani e di sesso femminile e con minore probabilità erano fumatori, erano affetti da ipertrofia ventricolare sinistra o avevano una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Le caratteristiche di base dei pazienti erano simili, tranne che nei partecipanti di etnia negroide con MetS, randomizzati a ricevere amlodipina, che avevano un indice di massa corporea superiore ed avevano una probabilità superiore di ricevere aspirina rispetto al gruppo trattato con clortalidone.

Nei pazienti di etnia negroide, il rischio relativo di insufficienza cardiaca era di 1,50 (CI 95% 1,18-1,90), 1,49 (1,17-1,90) e 1,88 (1,42-2,47), mentre negli altri pazienti era 1,25 (1,06-1,47), 1,20 (1,01-1,41) e 1,82 (1,51-2,19) rispettivamente per amlodipina, lisinopril e doxazosin in confronto a clortalidone.

Nei pazienti di etnia negroide e non, con MetS, l'incidenza di patologie cardiovascolari combinate era superiore nel confronto lisinopril/clortalidone (RR 1,24 [1,09-1,40] e 1,10 [1,02-1,19], rispettivamente) e nel confronto doxazosin/clortalidone (RR 1,37 [1,19-1,58] e 1,18 [1,08-1,30], rispettivamente).

È stata osservata un'incidenza superiore di stroke soltanto nei pazienti di etnia negroide (RR 1,37 [1,07-1,76] nel confronto lisinopril/clortalidone e 1,49 [1,09-2,03] nel confronto doxazosin/clortalidone), mentre l'incidenza di nefropatia allo stadio terminale era superiore nei pazienti con MetS trattati con lisinopril (RR 1,70 [1,13-2,55]) vs clortalidone.

Il risultato principale di questo studio è che, nonostante un profilo metabolico più favorevole, i calcio-antagonisti, gli alfa-bloccanti e gli ACE-inibitori non si sono dimostrati superiori rispetto ai diuretici tiazidici nella prevenzione di outcome clinici sfavorevoli nei pazienti ipertesi con MetS. Tale effetto è risultato particolarmente evidente nei soggetti di etnia negroide con MetS.

L'aumento del rischio di insufficienza renale allo stadio terminale (70%), insufficienza cardiaca (49%) e stroke (37%) e di malattie cardiovascolari e coronaropatia combinata sconsigliano fortemente l'impiego di ACE-inibitori piuttosto che i diuretici nella terapia iniziale in pazienti di etnia negroide con MetS.

Un risultato analogo è stato osservato nel confronto fra alfa-bloccanti e diuretici.

Sebbene le diversità negli outcome cardiovascolari e renali fra lisinopril e clortalidone possano in parte essere attribuite alle differenze nella pressione arteriosa nei pazienti di etnia negroide con MetS, lo stesso non può essere affermato per la non superiorità dell'amlodipina, in pazienti di qualsiasi razza, e del doxazosin e del lisinopril nei pazienti non di etnia negroide con MetS, in quanto la differenza nei valori di pressione arteriosa era minima.

Riferimento bibliografico

Wright JT Jr et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2008; 168: 207-17.

Screening di statine per possibile rischio di carcinogenesi: 9 anni di follow-up su 361.859 pazienti

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Le statine sono largamente utilizzate come farmaci ipolipemizzanti nella prevenzione delle patologie cardiovascolari connesse all'aterosclerosi.

Le evidenze relative ad una possibile correlazione tra l'uso di statine e il rischio di cancro sono ancora controverse: una recente metanalisi di 26 RCT non ha rilevato alcuna correlazione (positiva o negativa) tra impiego di statine ed incidenza di cancro (*Dale KM et al. JAMA 2006; 295: 74-80*).

In questo studio è stata valutata l'incidenza di cancro per un follow-up di 9,4 anni (valore mediano 4,91 anni) in 361.859 soggetti che assumevano statine inclusi nel Kaiser Permanente Medical Care Program della California del Nord (KPMCP). Il follow-up si riteneva concluso alla diagnosi di carcinoma, ed in seguito all'abbandono dello studio per qualsiasi motivo incluso il decesso. L'uso di statine e lo sviluppo di tumore è stato accertato attraverso i registri delle farmacie inserite nel programma e dai registri dei tumori, dall'agosto 1994 al dicembre 2003.

Sono stati considerati solo i casi di tumore invasivo, mentre i pazienti cui era stato diagnosticato un cancro prima del follow-up sono stati esclusi dall'analisi specifica per quel tipo di cancro. Il rischio relativo di tumore, stimato come Hazard Ratio (HR), è stato determinato utilizzando il modello di rischio proporzionale Cox, in cui l'età dei pazienti è stata usata come scala di tempo e l'uso di statine come variabile tempo-dipendente.

Sono stati effettuati due distinti set di analisi negli uomini e nelle donne:

- 1° set, riguardante l'intervallo di tempo intercorso fino alla diagnosi di tumore, suddiviso in “no lag”, cioè tutti i casi di cancro verificatisi subito dopo la prescrizione delle statine, e in “2-year lag”, cioè tutti i casi diagnosticati ad almeno 2 anni dalla prescrizione iniziale.
- 2° set, riguardante la durata del trattamento, suddiviso in tre sottogruppi (utilizzo minore di 3 anni, dai 3 ai 5 anni e utilizzo per più di 5 anni), in base alla somma dei giorni di utilizzo, verificata attraverso la conta delle capsule dispensate.

Entrambi i set di analisi sono stati confrontati con il gruppo di controllo non ricevente statine.

Inoltre, poiché molto spesso le statine vengono prescritte anche ai fumatori ad alto rischio di patologie cardiovascolari connesse all'aterosclerosi, è stato apportato un aggiustamento dei risultati per i fumatori, valutando un range di rischio relativo attribuibile solamente all'abitudine al fumo da parte degli utilizzatori di statine.

Un altro tipo di correzione è stato apportato per coloro che sono risultati utilizzatori di FANS, per i quali sono stati descritti effetti preventivi per alcuni tipi di tumori.

Ancora, poiché esiste una correlazione tra estrogeni in post-menopausa e tumori femminili, è stata effettuata un'analisi dei tumori ormone-dipendenti nelle donne.

Tra le statine incluse nello screening circa il 66% dei pazienti ha ricevuto la lovastatina, il 28% la simvastatina, circa il 5% l'atorvastatina, <1% la pravastatina e la rimanente percentuale altre statine. Tra i partecipanti, il 72% ha ricevuto la prescrizione di una sola statina, il 25% circa ha seguito un trattamento con 2 statine e il 3% ha ricevuto 3 o più statine.

La prevalenza dell'utilizzo, misurata in base alle fasce di età coinvolte, cresceva con l'età sia negli uomini che nelle donne, con un picco massimo di utilizzatori tra i 70 e i 79 anni.

I risultati presentati riguardano i sottogruppi "2-year lag" e con >5 anni di utilizzo.

Dall'analisi dei risultati relativi ai soggetti di sesso maschile è emerso che le sedi a maggior rischio di sviluppo di tumore (aumento del rapporto di rischio) per gli utilizzatori di statine erano esofago (>5 anni di utilizzo), la vescica (sia nei "2-year lag" che > 5 anni di utilizzo), rene e uretere ("2-year lag"), pelle e tiroide.

I distretti corporei con ridotto rapporto di rischio erano colon, fegato e dotti biliari epatici o intraepatici.

Nel gruppo "2-year lag" dei soggetti di sesso femminile solo per il polmone è stato rilevato un aumento del rischio nelle utilizzatrici di statine, mentre come negli uomini, una significativa riduzione dell'HR è stata riscontrata per il fegato e i dotti biliari epatici o intraepatici.

L'aumento del rischio di cancro al polmone nelle donne potrebbe essere parzialmente attribuibile all'abitudine al fumo. Inoltre, i rapporti di rischio sono rimasti pressoché inalterati anche in seguito all'aggiustamento dei risultati relativamente all'uso della terapia ormonale sostitutiva.

Osservati nella loro totalità ad un follow-up di 9,4 anni i risultati aggiungono esigue evidenze in merito ad una relazione tra l'uso di statine e rischio di cancro; i valori di HR erano egualmente suddivisi tra aumento e riduzione del rischio.

Sono state rilevate poche relazioni statisticamente significative tra uso di statine e aumento del rischio di cancro, che gli autori suppongono dovute anche al caso e al grande numero di analisi condotte. Inoltre, non è possibile quantificare la reale assunzione delle statine da parte dei pazienti, ma soltanto la loro dispensazione. Altri possibili limiti dello studio erano relativi all'impossibilità di distinguere tra statine lipofile e idrofile (queste ultime con un maggiore potenziale cancerogeno) o ad altri fattori confondenti come razza, educazione e indice di massa corporea, che non sono stati registrati durante lo studio.

È quindi possibile concludere che non sono state rilevate forti evidenze a sostegno dell'eventuale ruolo delle statine, somministrate a lungo termine, nel causare o prevenire il cancro.

Riferimento bibliografico

Friedman G.D. et al. screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361859 recipients. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2008; 17: 27-36.

Sanguinamento gastrointestinale dovuto all'interazione tra inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): una metanalisi

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore associato all'uso di SSRI è documentato da evidenze progressivamente crescenti. In particolare, *nel numero precedente di "SIF-Farmaci in evidenza"*, sono stati riportati i risultati di JD Lewis et al. (*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 10 [in press]) i quali dimostrano che la terapia con SSRI è associata ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore e che l'entità

del rischio risulta comparabile a quello indotto da FANS; l'uso concomitante di SSRI e FANS ad alto dosaggio aumenta ulteriormente il rischio. D'altra parte, l'effetto additivo di FANS e SSRI trova nei meccanismi d'azione di questi farmaci un eccellente substrato biologico: gli SSRI possono depletare la serotonina piastrinica (un importante fattore proaggregante) in pazienti a rischio di sanguinamento gastrointestinale, come quelli trattati con FANS.

Nello stesso contesto si inserisce questo studio di Loke et al., una teleo-analisi con tre obiettivi specifici: quantificare, in modo sistematico, il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore associato all'uso di SSRI; descrivere la dose, il tempo e il profilo di suscettibilità a questo effetto; infine, valutare la possibilità di interazione tra SSRI e FANS nell'indurre sanguinamento del tratto gastrointestinale. L'esigenza di tale studio nasce dall'assenza, nei foglietti illustrativi di sertralina, escitalopram e fluvoxamina, di una specifica indicazione sul rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore in seguito all'associazione con FANS; solo per la paroxetina, l'FDA riporta questa specifica avvertenza. Inoltre, il rischio di sanguinamento gastrointestinale è riportato solo per paroxetina (molto raro) e citalopram (raro).

È stata realizzata ad aprile 2007 una revisione degli articoli, senza restrizioni di lingua, utilizzando PubMed, il *Science Citation Index* e il registro dei trial; inoltre, sono state prese in considerazione le segnalazioni spontanee al *Canadian Adverse Events Database* (CADRMP) e al *US FDA Adverse Event Reporting System* (FDA AERS).

Sono stati identificati 1 studio di coorte e 3 studi caso-controllo, che valutavano il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore associato all'uso di SSRI e FANS, per un totale di 153.000 pazienti.

L'OR totale per il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore indotto da SSRI era 2,36 (95% CI, 1,44-3,85; $p=0,0006$), ed aumentava a 6,33 (95% CI, 3,40-11,8; $p<0,00001$) con il concomitante uso di FANS. L'OR calcolato per l'uso dei soli FANS risultava di 3,16 (95% CI, 2,40-4,18; $p<0,00001$).

Nei pazienti di età >50 anni senza alcun fattore di rischio per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, il Number-Needed-to-Harm (NNH) per anno era 411 per gli SSRI da soli e 106 per l'associazione SSRI e FANS.

Le segnalazioni spontanee di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore al CADRMP e al FDA AERS sono state complessivamente 101, il 38% delle quali in pazienti con età < 60 anni. 68 pazienti assumevano FANS, e di questi 23 assumevano coxib. Il più comune antiaggregante piastrinico era l'aspirina (31/101); 11 pazienti assumevano anticoagulanti. Solo 20 segnalazioni erano relative all'uso di SSRI da soli. I sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore si sono verificati in media dopo 25 settimane di trattamento con SSRI.

I risultati ottenuti indicano che l'uso degli SSRI, da soli o in associazione con FANS, aumenta in modo sostanziale il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

Gli autori sottolineano che uno dei limiti dello studio è l'impossibilità di ottenere dati per valutare le potenziali differenze tra le diverse combinazioni.

Lo studio enfatizza l'importanza di raccogliere una dettagliata anamnesi gastrointestinale e di limitare l'uso degli SSRI a pazienti che siano a basso rischio di emorragia gastrointestinale. Ne deriva che:

- i medici, all'atto della prescrizione degli SSRI, dovrebbero tenere in considerazione i potenziali fattori di rischio per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, valutando strategie alternative in pazienti ad alto rischio, o con storia di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore;
- i pazienti che usano sia SSRI che FANS, dovrebbero essere avvisati di interrompere l'assunzione di FANS e, se possibile, di intraprendere un trattamento con inibitori della pompa protonica o di passare ad un altro antidepressivo;
- le autorità regolatorie dovrebbero revisionare i foglietti illustrativi degli SSRI al fine di evidenziare questi rischi ed in particolar modo le interazioni con i FANS.

Riferimento bibliografico

Loke YK et al. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 31-40.

Aumento del rischio di sanguinamento con l'uso concomitante di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e cumarinici

A cura del Dott. Marco Tuccori

Gli anticoagulanti cumarinici sono farmaci efficaci nella prevenzione e nel trattamento delle malattie tromboemboliche. Tuttavia il loro uso clinico è complicato dal ristretto range terapeutico e da una particolare predisposizione per le interazioni con altri farmaci. Molte di queste interazioni determinano un aumento del rischio di sanguinamento, l'effetto avverso di maggiore rilevanza clinica di questi farmaci.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono impiegati di norma in psichiatria per il trattamento di varie patologie quali depressione e disturbo ossessivo-compulsivo. In diversi studi osservazionali, l'uso di SSRI è stato associato ad un aumento del rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore ed in generale a fenomeni emorragici importanti, favoriti dalla inibizione della ricaptazione della serotonina a livello piastrinico (*vedi contenuto precedente*). Alcuni SSRI (fluoxetina e fluvoxamina) sono inoltre noti inibitori del CYP2C9, il citocromo principalmente responsabile del metabolismo delle cumarine. La possibilità di una interazione tra cumarine e SSRI è, pertanto, sostenibile da un punto di vista farmacocinetico. A fronte di queste considerazioni teoriche, un recente studio caso-controllo non ha rilevato un'associazione tra impiego di SSRI e aumento del rischio di ospedalizzazione da emorragie del tratto gastrointestinale superiore in pazienti trattati con warfarin (*Kurdyak PA et al. J Clin Psychopharmacol. 2005; 25: 561-4.*)

Questo studio caso-controllo, basato sulla popolazione, si pone l'obiettivo di verificare la possibile associazione tra l'uso contemporaneo di SSRI e cumarine e lo sviluppo di eventi emorragici maggiori.

Lo studio ha impiegato un sistema informatizzato olandese per la correlazione di dati prescrittivi, ottenuti da quelli derivanti dalla dispensazione in farmacia, e da dati clinici, ottenuti da registri ospedalieri con un bacino di utenza di 2 milioni di abitanti. Sono stati inclusi tutti i pazienti nuovi utilizzatori (ovvero tutti i pazienti per i quali era accertabile il non uso di questi farmaci da almeno 1 anno) delle due cumarine autorizzate per l'uso clinico in Olanda (acenocumarolo e fenprocumone*), di età >18 anni che avevano ricevuto la loro prima prescrizione tra il 1 gennaio 1991 e il 31 Dicembre 2004. I soggetti inclusi non avevano storia di ricovero ospedaliero per eventi maggiori di sanguinamento. Non sono disponibili informazioni sul dosaggio dei farmaci.

I pazienti sono stati seguiti fino al verificarsi dei seguenti eventi: ospedalizzazione per eventi emorragici maggiori, fine della raccolta dei dati, morte o interruzione della terapia con cumarine, a prescindere da quale di essi si sia verificato per primo. "Casi" sono stati considerati tutti i pazienti con prima ospedalizzazione per eventi di sanguinamento (identificati mediante ICD-9) durante la terapia con cumarine, utilizzando la data dell'evento come data indice. Per ciascun caso sono stati selezionati, in maniera randomizzata, 4 controlli non ospedalizzati, mediante campionamento basato su un set finito di rischio. I controlli sono stati selezionati con criteri di *matching* che comprendevano sesso, età (± 5 anni), tipo di cumarina assunta, tempo dall'inizio del trattamento con cumarine (± 90 giorni) e regione geografica. A ciascun controllo è stata assegnata come data indice quella del corrispondente "caso". Per ciascun paziente è stata valutata l'esposizione ai seguenti SSRI: citalopram, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e sertralina. L'impiego è stato definito concomitante quando la finestra d'uso dell'SSRI (calcolato sul numero delle unità posologiche a partire da una data di dispensazione, aumentata del 10%) terminava alla data indice o oltre la data indice.

Il trattamento concomitante con altre classi di farmaci (definito allo stesso modo di quello degli SSRI) è stato valutato come possibile fattore di confondimento (farmaci pro-emorragici) e per identificare co-morbidità.

Sulla base dei criteri di arruolamento, sono stati identificati 1848 casi (605 con sanguinamento gastrointestinale, 1243 con sanguinamento non-gastrointestinale) e 5818 controlli. L'età media dei pazienti era di 72,7 anni e il 90% di essi utilizzava acenocumarolo. Gli utilizzatori di SSRI mostravano un rischio maggiore di ospedalizzazione per sanguinamento non gastrointestinale (OR: 1.7; 95%CI 1.1-2.5) ma non per sanguinamento gastrointestinale (OR 0.8; 95%CI: 0-4-1.5). Il rischio di sanguinamento non-gastrointestinale era simile a quello individuato per gli utilizzatori di FANS (OR 1.7; 95%CI: 1.3-2.2). Una valutazione specifica per i singoli SSRI non ha identificato differenze significative per il rischio di sanguinamento sia gastrointestinale che non-gastrointestinale.

In conclusione, in questo studio è stato osservato un aumento del rischio di ospedalizzazione per sanguinamento non-gastrointestinale in pazienti in trattamento con cumarinici che ricevono contemporaneamente una terapia con SSRI.

Nella valutazione del beneficio di una terapia con SSRI in pazienti utilizzatori di cumarinici, dovrebbe essere tenuto in considerazione l'aumento del rischio di sanguinamento legato all'interazione tra questi farmaci.

I limiti dello studio (possibile errata classificazione degli utilizzatori di cumarine legata al modo in cui sono stati desunti i dati relativi alla durata del trattamento; mancanza di dati relativi ai dosaggi dei farmaci e sulle patologie concomitanti quali insufficienza epatica e/o renale; possibili ospedalizzazioni per sanguinamento precedenti all'inserimento nel registro di dispensazione utilizzato dallo studio) non consentono di suggerire una controindicazione d'uso per gli SSRI in pazienti in trattamento con cumarinici. Tuttavia è opportuno considerare terapie alternative agli SSRI in questi pazienti e, quando si decida di impiegargli comunque, è raccomandabile un attento monitoraggio.

* Non disponibile in Italia

Riferimento bibliografico

Schalekamp T et al. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin re-uptake inhibitors and coumarins. Arch Intern Med 2008; 168: 180-5.

Sicurezza dei farmaci nelle donne in gravidanza e per i loro bambini: l'ignoranza non è un bene

A cura del Dott. Federico Casale

Uno studio statunitense di ampie dimensioni ha stimato che il 64% delle donne in gravidanza riceve la prescrizione di uno o più farmaci (vitamine e minerali esclusi). In parte ciò è dovuto ad un'esposizione non intenzionale ai farmaci (circa la metà delle gravidanze non sono programmate). D'altra parte, può essere comune e necessaria anche un'esposizione intenzionale ad un trattamento farmacologico per patologie acute o croniche come ipertensione, depressione, asma.

Sfortunatamente, le evidenze che dovrebbero guidare la decisione di trattare o meno una donna in gravidanza spesso mancano: i dati provenienti da studi preclinici di tossicità riproduttiva sugli animali, richiesti per l'autorizzazione della maggior parte dei farmaci, non sono completamente predittivi per l'uomo e i trial clinici randomizzati non possono essere accettabili dal punto di vista etico.

In seguito alla commercializzazione di un farmaco, alle ditte produttrici viene richiesto solo di raccogliere i dati sugli esiti delle gravidanze (i noti case report), un sistema ritenuto incompleto e di difficile interpretazione. La conduzione di studi osservazionali che possano fornire delle informazioni sugli esiti delle gravidanze in donne esposte ad una terapia farmacologica, vengono condotti, non sistematicamente, solo su un numero esiguo di farmaci, da singoli ricercatori o su mandato delle Agenzie regolatorie.

Come risultato, sono disponibili dati insufficienti sulla sicurezza in gravidanza relativi ad oltre l'80% dei 468 nuovi farmaci commercializzati negli USA negli ultimi 20 anni e ciò riflette la mancanza di una metodologia sistematica nella conduzione di studi in questo target di popolazione.

Negli anni '90, sebbene parecchi studi di piccole dimensioni sull'impiego degli SSRI nel primo trimestre di gravidanza non avessero rilevato un aumento rilevante del rischio teratogeno complessivo, le dimensioni del campione erano insufficienti per potere escludere esiti comunemente evidenziati come difetti cardiaci, del tubo neurale o palatoschisi. Solo di recente, alcuni studi in cui è stata inclusa una popolazione più ampia hanno rilevato un piccolo ma significativo aumento del rischio di difetti strutturali maggiori e di altri rari outcome. Questo livello di informazione, tuttavia, è stato ottenuto solo dopo 20 anni dalla commercializzazione del primo esponente degli SSRI, una delle classi terapeutiche maggiormente impiegate in USA.

La quantificazione del rischio evidence-based, inoltre, richiede la capacità di comprendere i limiti dei dati disponibili: non sempre la formazione dei clinici è idonea a valutare criticamente i dati di tossicità riproduttiva in modo da applicarli alla pratica clinica, nella quale viene seguito quanto riportato sui foglietti illustrativi dei prodotti medicinali (categorie di rischio teratogeno dell'FDA). Nonostante la classificazione dell'FDA sia di facile fruizione, è stata criticata per l'incapacità di distinguere gli esiti avversi in funzione della gravità, della dose e della frequenza della somministrazione, della fase della gravidanza o dell'indicazione terapeutica. Per esempio, sia la doxiciclina che l'acido valproico rientrano nella categoria D. La doxiciclina è associata a discromia dentale mentre l'acido valproico è correlato ad un'elevata incidenza di difetti maggiori specifici come la spina bifida. Appare chiaro che sebbene inclusi nella medesima categoria FDA la severità degli esiti è molto differente.

D'altra parte, per farmaci altamente teratogeni come l'isotretinoina, la comunicazione del rischio è stata molto efficace: l'uso appropriato di metodi contraccettivi o l'astinenza, con l'obiettivo di evitare le gravidanze esposte al farmaco.

Sono necessarie, comunque, altre ricerche mirate ad identificare i migliori metodi di comunicazione per tutte le situazioni, a diversi livelli di rischio (alto, basso o incerto).

Per ottenere il più presto possibile delle informazioni adeguate sulla sicurezza dei farmaci di nuova commercializzazione uno dei metodi è l'istituzione di registri delle gravidanze, il cui numero è in crescita e segue standard maggiormente rigorosi. Tuttavia, questi strumenti non vengono richiesti per tutte le nuove molecole e da soli non possono fornire delle informazioni sufficienti a stabilire il rischio teratogeno con appropriati intervalli di confidenza.

Riferimento bibliografico

Chambers CD et al. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. Clin Pharmacol Ther. 2008; 83:181-3. www.nature.com/clpt/journal/v83/n1/full/6100448a.html.

Etanercept per il trattamento della psoriasi a placche in bambini e adolescenti

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'FDA non ha ancora autorizzato nessuna terapia sistemica per il trattamento della psoriasi nei bambini e negli adolescenti; la fototerapia e le terapie sistemiche hanno un uso limitato a causa della bassa tollerabilità nei bambini, degli effetti collaterali cumulativi, e della teratogenicità. Lo studio progettato dalla Immunex, casa produttrice del farmaco, in collaborazione con l'*Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group*, ha lo scopo di valutare efficacia e sicurezza dell'etanercept nel trattamento di adulti e adolescenti con psoriasi a placche da moderata a severa (*). L'etanercept è un recettore solubile del *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , che antagonizza gli effetti del TNF- α endogeno e che si è dimostrato efficace nel trattamento della psoriasi negli adulti.

È uno studio di fase III, della durata di 48 settimane, multicentrico (42 centri statunitensi e canadesi) randomizzato, in doppio cieco, contro placebo. Sono stati inclusi pazienti di età compresa tra i 4 e i 17 anni, affetti da psoriasi a placche stabile da moderata a grave (punteggio ≥ 12 , secondo lo *Psoriasis Area-and-Severity Index* - PASI), in cui la psoriasi interessava almeno il 10% della superficie del corpo e durava da almeno 6 mesi, in trattamento in atto o pregresso con fototerapia o terapia sistemica (metotrexato, ciclosporina o retinoidi), o nei quali la psoriasi era stata considerata dai ricercatori poco controllata dalla terapia topica. Criteri di esclusione erano: pregressa terapia con agenti anti-TNF- α ; trattamento con psoraleni e raggi ultravioletti A (PUVA), con raggi ultravioletti A e B, con farmaci sistemici per la psoriasi, corticosteroidi orali o parenterali, corticosteroidi topici, preparazioni topiche a base di analoghi della vitamina A o D, antralina, inibitori della calcineurina nei 14 giorni precedenti l'inizio dello studio e trattamento con agenti biologici nei 30 giorni precedenti l'inizio dello studio. Era consentita l'applicazione topica di steroidi, di potenza bassa o moderata, su cuoio capelluto, ascelle o inguine.

Lo studio prevedeva 3 fasi: 1) 12 settimane in cui 211 pazienti, reclutati tra l'8 settembre 2004 e il 29 novembre 2005, sono stati randomizzati in doppio cieco, a ricevere 1 iniezione sottocutanea settimanale di placebo o etanercept 0,8 mg/kg, fino ad un massimo di 50 mg (**), per stabilirne l'efficacia vs placebo; 2) 24 settimane in aperto con la somministrazione, 1 volta la settimana, di etanercept per valutarne l'efficacia in tutti i pazienti; 3) dalla settimana 36 alla 48, 138 pazienti sono stati nuovamente randomizzati a placebo o etanercept, per valutare gli effetti della sospensione del farmaco e della sua successiva risomministrazione.

End point primario è stato il miglioramento di almeno il 75% del punteggio PASI (PASI 75) alla settimana 12; endpoint secondari sono stati il PASI 50, PASI 90, una valutazione globale del medico sulle placche psoriatiche (“clear” o “almost clear”, punteggio 0 o 1) e la risposta al *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) alla settimana 12. Altre misure di efficacia sono state rilevate alle settimane 2, 4, 8, 16 e successivamente ogni 4 settimane.

Gli end point di sicurezza hanno incluso effetti avversi inclusi quelli gravi, infezioni di ogni gravità, reazioni al sito di iniezione, tumori, esami di laboratorio, livelli plasmatici di etanercept, “rebound”

della malattia durante il periodo di sospensione del trattamento (definito come un peggioramento $\geq 125\%$ del punteggio PASI rispetto ai livelli basali nei tre mesi successivi alla sospensione del farmaco).

I pazienti inclusi nello studio presentavano caratteristiche demografiche e anamnestiche simili, il 75% erano bianchi, l'età media era di 13 anni, e il 36% di età ≤ 11 anni.

Alla settimana 12, il 57% del gruppo etanercept e l'11% del gruppo placebo ($p < 0,001$) hanno raggiunto l'end point primario, ma una differenza significativa era già rilevabile dopo 4 settimane.

Gli end point secondari di PASI 50, PASI 90, e la valutazione globale del medico "clear" o "almost clear" sono stati raggiunti da una più ampia percentuale di pazienti trattati con etanercept (rispettivamente 75%, 27%, 53%) che con placebo (23%, 7% e 13%; $p < 0,001$). Non si sono verificate gravi reazioni avverse.

Durante la fase in aperto, il 62% del gruppo che inizialmente riceveva placebo e il 69% del gruppo inizialmente trattato con etanercept ha raggiunto il PASI 75 alla settimana 24, e la risposta è stata mantenuta fino alla settimana 36 (65% vs 68%, etanercept vs placebo). La percentuale di pazienti che ha raggiunto PASI 50 e PASI 90 alle settimane 24 e 36 rispetto a quella che aveva raggiunto i due end point alla settimana 12, è risultata maggiore per entrambi i gruppi.

Quattro gravi reazioni avverse si sono manifestate in 3 pazienti durante la somministrazione in aperto di etanercept: in una paziente di 14 anni è stato necessario interrompere la terapia a causa di comparsa di una cisti ovarica; in un paziente di 9 anni si sono manifestate infezioni sotto forma di gravi episodi di gastroenterite con conseguente disidratazione, che hanno richiesto il ricovero ospedaliero, ma non la sospensione del trattamento; in un paziente di 7 anni con anamnesi di asma, si è manifestata una polmonite basilare sinistra, che ha richiesto la somministrazione di antibiotici i.v. e l'interruzione del trattamento con etanercept.

Tra le settimane 36 e 48, il 42% (29/69) dei soggetti assegnati a placebo alla seconda randomizzazione non era più responsivo ed è stato nuovamente trattato con etanercept; dopo 4-8 settimane di ritrattamento, la risposta è stata comparabile a quella ottenuta nella fase in doppio cieco nei pazienti che avevano ricevuto il farmaco per la stessa durata di terapia.

Durante il periodo di sospensione-ritrattamento, non si sono verificati fenomeni di rebound o variazioni morfologiche della psoriasi, solo un paziente ha interrotto lo studio, durante la fase in aperto, a causa del peggioramento della malattia.

Lo studio dimostra una riduzione statisticamente e clinicamente significativa della psoriasi a placche da moderata a grave in bambini e adolescenti in seguito alla somministrazione di etanercept 0,8 mg/kg/settimana, già dopo 2 settimane di trattamento.

La risposta all'etanercept è ritenuta indicativa del coinvolgimento del TNF- α nella patogenesi della psoriasi in età pediatrica.

(*) L'etanercept, in Italia con il nome commerciale Enbrel[®], è un farmaco in classe H OSP 2; è approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide, artrite giovanile poliarticolare idiopatica, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, e presenta un'indicazione specifica per la psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti, ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato e PUVA.

(**) La posologia utilizzata nello studio è conforme a quella approvata per il trattamento dell'artrite giovanile poliarticolare idiopatica, unica indicazione pediatrica (4-17 anni) approvata per questo farmaco.

Riferimento bibliografico

Paller AS et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. N Engl J Med 2008; 358: 241-51.

Confronto di efficacia e sicurezza dei farmaci di fondo (*Disease-Modifying Antirheumatic drugs-DMARD*) per il trattamento dell'artrite reumatoide: una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune, cronica a decorso fluttuante, che provoca danni alle articolazioni, disabilità, deformità e comporta una diminuita aspettativa di vita. La terapia è volta al controllo del dolore e dell'infiammazione e, soprattutto, a rallentare il più possibile la progressione del danno articolare. La farmacoterapia dei pazienti con artrite reumatoide comprende l'utilizzo di DMARD sintetici (idrossiclorochina, leflunomide, metotrexato, e sulfasalazina), in monoterapia o in associazione, e DMARD biologici (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab e rituximab), in monoterapia o in associazione con uno o più DMARD sintetici.

I DMARD biologici non sono generalmente usati in combinazione tra loro, perché molte di queste associazioni hanno dimostrato un aumento della tossicità. La valutazione comparativa dei benefici delle differenti terapie, in particolare quelle di combinazione, e la definizione del rapporto beneficio-rischio dei DMARD non trova interpretazioni univoche e pone molti interrogativi.

Su queste premesse, l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA) ha commissionato una revisione sistematica per comparare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci per l'artrite reumatoide.

Mediante ricerca nelle banche dati MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* e *l'International Pharmaceutical Abstracts* sono stati selezionati studi in lingua inglese pubblicati dal 1980 al settembre 2007. Inoltre, sono stati utilizzati ricerche non pubblicate presentate alla FDA, e protocolli forniti da 5 aziende farmaceutiche (Abbott, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Centocor e Genotech). Per la valutazione di efficacia sono stati selezionati trial testa-a-testa e studi prospettici di coorte; per la sicurezza sono stati esaminati studi retrospettivi osservazionali e trial contro placebo. Gli studi includevano un numero di pazienti adulti ≥ 100 , con un follow-up di almeno 12 settimane. In assenza di informazioni da studi comparativi diretti, sono state utilizzate metanalisi che confrontavano benefici e rischi di 11 terapie farmacologiche.

Gli autori danno indicazione di come reperire, per via elettronica, i dati dei singoli studi valutati.

Sono state identificate 2395 citazioni, gli studi inclusi sono stati 101: 49 (48,5%) sono stati sponsorizzati da aziende farmaceutiche, 20 (19,8%) da fondi governativi o indipendenti, e 11 (10,9%) da una combinazione di fondi governativi e indipendenti; per 21 studi (20,8%) non è stato possibile risalire alla fonte dei finanziamenti.

Trial testa-a-testa (n=23), in maggioranza riguardanti DMARD sintetici, non hanno dimostrato differenze di efficacia clinicamente rilevanti tra i DMARD sintetici (leflunomide, metotrexato e sulfasalazina) o tra i DMARD biologici (adalimumab, etanercept e infliximab). Il confronto tra una monoterapia con farmaci anti-TNF α o con metotrexato evidenzia un risultato radiologico migliore per i biologici, senza differenze clinicamente importanti di parametri di efficacia, quali il miglioramento del 20%, 50%, o 70% in base ai criteri dell'*American College of Rheumatology*.

Diverse combinazioni di DMARD biologici e metotrexato hanno dimostrato una maggiore efficacia clinica e funzionale rispetto agli stessi farmaci da soli. Nei pazienti in cui la monoterapia falliva, una terapia di combinazione con DMARD sintetici migliorava la risposta.

Gli eventi avversi a breve termine associati all'uso di DMARD sintetici e biologici sono risultati simili per numero e tipologia. Le evidenze raccolte sono insufficienti per trarre conclusioni sulle differenze nelle reazioni avverse rare e gravi, per i DMARD biologici.

L'insieme dei dati raccolti permette di trarre alcune conclusioni: non ci sono importanti differenze di efficacia tra i diversi DMARD sintetici o biologici; la risposta clinica ad una monoterapia con farmaci anti-TNF α o con metotrexato è simile, anche se la prima strategia terapeutica produce un

migliore esito radiologico; l'associazione di DMARD sintetici può essere efficace nei pazienti in cui la monoterapia sia risultata inefficace; l'associazione tra metotrexato e un DMARD biologico determina una migliore risposta clinica rispetto al solo metotrexato. Tuttavia, gli autori sottolineano, che queste conclusioni trovano un limite nel ridotto numero di studi comparativi e nel fatto che non tutti i farmaci sono stati paragonati in studi testa-a-testa. Molti degli studi sono trial di efficacia a breve termine e sono stati condotti in popolazioni altamente selezionate con poche comorbidità. Infine, i rigidi criteri di inclusione prefissati per la revisione potrebbero aver causato la perdita di importanti informazioni.

Alla luce dei risultati riportati, emerge che nessun regime terapeutico, tra le diverse monoterapie per il trattamento dell'artrite reumatoide negli adulti, è chiaramente superiore. Sebbene la terapia di combinazione sia più efficace nei pazienti in cui la monoterapia era fallita, le evidenze sono insufficienti per determinare se una terapia di associazione sia migliore rispetto ad un'altra o se essa rappresenti il migliore trattamento per l'artrite reumatoide iniziale.

L'editoriale di J Siegel sottolinea che le conclusioni dello studio di Donahue KE et al. sono in accordo con le linee guida per il trattamento dell'artrite reumatoide dell'American College of Rheumatology, redatte nel 2002 (Arthritis Rheum, 2002; 46:328-46). Queste enfatizzano l'importanza della diagnosi precoce, di documentare il grado di attività della malattia e l'entità del danno articolare, di definire la prognosi, e raccomandano l'inizio della terapia con DMARD entro 3 mesi dalla diagnosi. Inoltre, consigliano l'eventuale uso di FANS, la somministrazione locale o di basse dosi di corticosteroidi, interventi non farmacologici quali fisioterapia e terapia occupazionale. Nel caso di fallimento della monoterapia, le linee guida raccomandano: l'uso di metotrexato, se non era mai stato somministrato; una terapia di combinazione di DMARD sintetici; lo switch ad altro DMARD sintetico in monoterapia; una terapia con DMARD biologici da soli o in combinazione con DMARD sintetici.

L'autore rileva che molti pazienti presentano un'artrite reumatoide in fase attiva nonostante l'uso di DMARD e la disponibilità di diversi regimi terapeutici efficaci. Per migliorare la cura dei pazienti, sono necessari maggiori studi di confronto tra diverse strategie terapeutiche piuttosto che tra singoli farmaci. Infatti, alcuni studi suggeriscono una particolare efficacia dell'uso di regimi terapeutici gradualmente secondo sequenze standardizzate. L'identificazione di biomarkers predittivi della risposta terapeutica e dello sviluppo di tossicità permetterebbe di identificare la migliore strategia per ogni singolo paziente.

Riferimenti bibliografici

Donahue KE et al. Systematic review: comparative effectiveness and Harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2008; 148: 124-34.

Siegel J Comparative effectiveness of treatments for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2008; 148: 162-63.

Interferone beta-1a e doxiciclina in combinazione nella terapia della sclerosi multipla: studio in aperto

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La terapia della sclerosi multipla (SM), malattia con eziopatogenesi ancora largamente sconosciuta, è sostanzialmente mirata a stabilizzare il decorso clinico della malattia, riducendo il tasso di recidive e rallentando la progressione della patologia. Questi obiettivi possono essere raggiunti attraverso terapie combinate che, sfruttando meccanismi diversi, bloccano eventi patogenetici distinti. Un esempio è dato dalla combinazione interferone (INF) β e doxiciclina. La doxiciclina, infatti, inibisce l'attività delle metalloproteasi e in particolare, MMP-9), enzima coinvolto sia nell'aumento di lesioni positive al gadolinio (Gd+) in pazienti affetti da SM recidivante (Lee et al. Brain 1999; 122: 191-7, Waubant et al. Neurology 1999; 53: 1397-401), sia nella degradazione di

INF β e quindi nella ridotta efficacia della terapia immunomodulante (Nelissen et al. *Brain* 2003; 126: 1371-81).

L'obiettivo dello studio di Minagar et al, in aperto della durata di 7 mesi, era valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della combinazione interferone (INF) β -1a i.m. + doxiciclina per os (*), in pazienti con SM recidivante-remittente con riaccensione della malattia.

La doxiciclina inibisce l'attività di MMP-9 (*Matrix Metalloproteinase 9*) un enzima implicato nella patogenesi della SM: è stato riportato che in pazienti affetti da SM recidivante l'aumento del livello di MMP-9 si associa ad un incremento del numero delle lesioni positive al gadolinio (Gd+) (Lee et al. *Brain* 1999; 122: 191-7, Waubant et al. *Neurology* 1999; 53: 1397-401). Inoltre, MMP-9 può ridurre l'efficacia della terapia immunomodulante della SM, degradando l'INF β (Nelissen et al. *Brain* 2003; 126: 1371-81).

Lo studio ha coinvolto 15 pazienti, 12 (80%) donne, con età, al momento dell'arruolamento, di 44,5 \pm 10,6 anni, durata media di malattia 6,1 \pm 4,5 anni, punteggio *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) 3,5 (3,0-4,5), e 4.0 (2-28) lesioni Gd+. I pazienti assumevano INF β -1a da 3,9 \pm 2,6 anni.

Per l'intera durata dello studio i pazienti hanno ricevuto settimanalmente 30 μ g i.m. di INF β -1a, ed in aggiunta negli ultimi 4 mesi, doxiciclina 100 mg/die per os. Con cadenza mensile, i pazienti sono stati sottoposti a visite neurologiche, alla determinazione del punteggio EDSS ed alla registrazione degli eventi avversi. Dopo l'aggiunta della doxiciclina, sono stati inoltre eseguiti esami di laboratorio (esami ematochimici completi, conta delle cellule ematiche, e test di gravidanza) per valutare la sicurezza del trattamento. La presenza di lesioni tissutali è stata determinata tramite *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dopo somministrazione di una dose tripla di Gd (*Gd enhancing lesions*).

L'end point primario è stata la variazione nel numero di lesioni Gd+; gli end point secondari sono stati il tasso di recidive, la sicurezza e la tollerabilità della combinazione INF β -1a + doxiciclina, il punteggio EDSS, il livello sierico di MMP-9. Inoltre al fine di chiarire il possibile meccanismo terapeutico della doxiciclina, sono stati eseguiti test in vitro di migrazione transendoteliale di monociti utilizzando le linee cellulari U937 (monociti) e cellule endoteliali microvascolari cerebrali esposte al siero ottenuto dai pazienti prima e dopo il trattamento combinato.

Il numero di lesioni Gd+ rilevate tramite MRI è diminuito da una media di 8.8 (2.0 – 24.5) per immagine nel pretrattamento a 4.0 (0.7 – 16.7; p<0.001) durante il trattamento, il punteggio EDSS medio è diminuito parallelamente.

Un solo paziente ha avuto una recidiva (neurite ottica). Il trattamento con doxiciclina ha anche determinato una riduzione, non statisticamente significativa, dei livelli sierici di MMP-9 (-44,1 \pm 310,4; p=0,59).

L'analisi multivariata ha dimostrato che la diminuzione nel numero di lesioni Gd+ è associata in modo indipendente sia alla durata del trattamento con INF β -1a (p=0,02) sia alla variazione nel livello di MMP-9 (p=0,04): la maggiore riduzione di lesioni Gd+ è stata registrata per i periodi più lunghi di trattamento.

Infine, i test in vitro hanno dimostrato che l'incubazione delle cellule con il siero dei pazienti ottenuto dopo la terapia combinata (rispetto a quello ottenuto nel pretrattamento) ha ridotto la migrazione transendoteliale delle cellule U937. Questi dati suggeriscono che gli effetti della doxiciclina dipendono anche dalla capacità di ridurre la migrazione transendoteliale dei monociti.

I pazienti hanno riportato eventi avversi comunemente associati sia all'uso di INFβ-1a (sindrome simil-influenzale, n=11; affaticamento, n=2; mal di testa, n=2; dolore muscolare, n=4) sia all'uso di doxiciclina (nausea, n=5; vomito, n=2; diarrea, n=6; dispnea n=9; reflusso esofageo, n=2) di media gravità, risolti spontaneamente. La combinazione dei due farmaci non ha modificato la gravità degli eventi avversi dell'INFβ-1a e non è stato osservato sinergismo tra i farmaci nella comparsa di tali eventi.

I risultati di questo studio indicano che, nella popolazione di pazienti esaminata, la combinazione INFβ-1a + doxiciclina è risultata efficace, sicura e ben tollerata.

I potenziali limiti dello studio sono sia il numero limitato di pazienti considerati (n=15), sia il disegno in aperto. Gli autori stessi sottolineano che sarebbero necessari studi su una più ampia popolazione di pazienti affetti da SM per dimostrare in maniera più solida la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità della combinazione INFβ-1a + doxiciclina.

(*) L'uso della doxiciclina riportato in questo studio in Italia è off-label; le indicazioni terapeutiche autorizzate comprendono la terapia delle infezioni sostenute da batteri gram positivi e gram negativi

Riferimento bibliografico

Minagar et al. Combination therapy with interferon beta-1a and doxycycline in multiple sclerosis. Arch Neurol 2007 Dec 10; [Epub ahead of print].

Consumo di caffeina durante la gravidanza e rischio di aborto

A cura del Dott. Alessandro Oteri

La caffeina è una delle sostanze farmacologicamente attive più consumate al mondo. Essa è in grado di attraversare rapidamente la barriera placentare e di giungere al feto. Inoltre, poiché la sua clearance nelle donne in gravidanza è prolungata ed il metabolismo da parte del feto è ridotto, la caffeina può compromettere lo sviluppo fetale e aumentare il rischio di aborto. Molteplici, infatti, sono i bersagli di questa sostanza che può provocare alterazioni a vari livelli, sia cellulare (aumento delle concentrazioni di AMP ciclico) che sistemico (riduzione del flusso plasmatico placentare mediato dalle catecolamine).

Sulla base di queste premesse, il presente studio di coorte prospettico ha valutato l'effetto dell'assunzione di caffeina durante la gravidanza sul rischio di aborto, tenendo in considerazione una serie di fattori di confondimento tra i quali l'impatto della nausea e del vomito durante la gestazione.

Lo studio è stato condotto nella città di San Francisco e nelle zone a sud della stessa, tra il 1996 e il 1998, su donne in gravidanza affiliate al Kaiser Permanente Medical Care Program (KPMCP), un sistema integrato di assistenza sanitaria al parto.

Delle 2279 donne eleggibili, 164 (6%) sono state contattate a gravidanza troppo avanzata (oltre le 15 settimane) per poter condurre l'intervista, 317 (12%) hanno accettato inizialmente di partecipare ma non erano in grado di programmare un'intervista, 1185 (43%) hanno rifiutato di partecipare e 1063 (39%) hanno accettato di sottoporsi all'intervista.

Alle donne intervistate è stato chiesto di riferire il proprio utilizzo di bevande caffeinate a partire dal momento dell'ultimo ciclo mestruale. Inoltre, è stato chiesto di riportare il tipo di bevanda utilizzata, il momento in cui è avvenuta la prima ingestione, la frequenza e la quantità di caffeina ingerita ed eventuali variazioni nel consumo di caffeina dal momento in cui è stata iniziata la

gravidanza. Alle donne che hanno riferito variazioni nel consumo di caffeina è stato chiesto quando è avvenuta tale variazione, la frequenza ed il quantitativo assunto dopo la variazione. Le donne potevano riferire il proprio consumo giornaliero o settimanale e, sulla base dei dati ottenuti, è stato calcolato il consumo medio giornaliero di caffeina.

Nel complesso, 172 donne (16.18%) hanno subito un aborto, mentre 264 (25%) hanno dichiarato di non aver fatto uso di bevande caffeinate durante la gravidanza; 635 donne (60%) hanno riferito un consumo di caffeina compreso tra 0 e 200 mg/die e 164 donne (15%) \geq 200 mg/die.

L'ingestione di caffeina è stata associata a una serie di fattori di rischio per l'aborto quali: età \geq 35 anni, anamnesi precedente di aborto, nausea, fumo, consumo di alcol e uso dell'idromassaggio durante la gravidanza. Inoltre, il consumo di caffeina è risultato maggiore tra le donne di etnia caucasica e con elevato reddito familiare.

Un aumento del quantitativo di caffeina ingerita è stato associato ad un incremento del rischio di aborto. Rispetto al non uso, le donne che hanno riferito un consumo di caffeina compreso tra 0 e 200 mg/die hanno evidenziato un più alto rischio di aborto (15% vs 12%) che è apparso anche maggiore (25%) in corrispondenza di un consumo di caffeina \geq 200 mg/die.

Dopo aver aggiustato i risultati in funzione di potenziali fattori di confondimento quali: età della madre, etnia, livello di educazione, reddito familiare, stato civile, precedenti aborti, fumo, consumo di alcol, esposizione a campi magnetici, nausea e vomito, l'hazard ratio (HR) per l'aborto è risultato 1.42 (0.93 – 2.15) per un consumo di caffeina compreso tra 0 e 200 mg e 2.23 (1.34 – 3.69) per un consumo \geq 200 mg.

Il 63% della caffeina totale ingerita proveniva dal consumo di caffè. In particolare, 152 donne (19%) hanno dichiarato di consumare solo caffè, 293 donne (36.7%) hanno riferito il consumo di bevande caffeinate ma non di caffè, mentre 351 donne (43.9%) hanno riportato sia il consumo di caffè che quello di bevande caffeinate.

Stratificando l'analisi in funzione della presenza o meno di nausea, fumo e anamnesi positiva di aborto, è stato osservato che l'associazione tra consumo di caffeina e rischio di aborto non veniva influenzato dalla presenza di sintomi della gravidanza quali nausea e vomito, sebbene l'associazione risultasse leggermente superiore per le donne che li manifestavano.

Inoltre, l'effetto della caffeina sul rischio di aborto era maggiore tra le non fumatrici (HR aggiustato pari a 2.04 [1.35 – 2.04]) rispetto alle fumatrici (HR aggiustato pari a 1.49 [0.36 – 6.08]) ed appariva più incisivo tra le donne senza anamnesi di aborto (HR aggiustato pari a 2.33 [1.48 – 3.67]) rispetto a quelle che in precedenza avevano avuto altri aborti (HR aggiustato pari a 0.81 [0.34 – 1.94]).

Sulla base dei risultati ottenuti, il presente studio dimostra un elevato rischio di aborto associato al consumo di caffeina durante la gravidanza. Tale rischio appare dose dipendente ed è più elevato, anche se statisticamente non significativo a causa delle ridotte dimensioni del campione, nei casi in cui il consumo di caffeina sia \geq 200 mg/die. Inoltre, l'effetto è indipendente da sintomi associati alla gravidanza quali nausea, vomito e repulsione nei confronti della caffeina. Il rischio di aborto è stato associato alla caffeina piuttosto che ad altre sostanze presenti nel caffè, in quanto l'ingestione di altre bevande caffeinate ha fornito risultati analoghi.

In conclusione, i risultati del presente studio suggeriscono di evitare o ridurre il consumo di caffeina durante la gravidanza.

In uno studio analogo, condotto tra il 2000 e il 2004 presso 3 città statunitensi (Galveston, Memphis e Raleigh), è stato valutato il consumo di caffeina in tre diversi periodi di tempo:

- prima della gravidanza

- dopo 4 settimane dall'ultimo ciclo mestruale
- al momento dell'intervista.

Lo studio è stato condotto su 2407 donne in gravidanza, di età ≥ 18 anni, che non avevano ancora raggiunto la dodicesima settimana di gestazione. Alle donne è stato chiesto di riferire il proprio consumo di caffè e di bevande caffeinate ed eventuali variazioni avvenute durante il periodo perinatale mentre l'aborto è stato definito come una perdita della gravidanza avvenuta entro la ventesima settimana di gestazione.

La relazione tra consumo di caffeina e rischio aborto è stata valutata tramite l'applicazione di un modello logistico di sopravvivenza, nell'ambito del quale sono stati calcolati gli odds ratio relativi alla probabilità che le donne manifestassero un aborto in una data settimana, a condizione che la gravidanza fosse stata evidenziata all'inizio di quella settimana. Nel calcolo degli odds ratio si è tenuto conto di possibili fattori di confondimento quali: età, etnia, livello di educazione, stato civile, reddito, fumo, uso di alcol e presenza di nausea e vomito nelle fasi iniziali della gravidanza.

Nel complesso, sono stati osservati 258 aborti (74 [29%] prima dell'intervista e 184 [71%] dopo l'intervista).

L'associazione tra consumo di caffeina e rischio generale di aborto è risultata debole in tutti e tre i periodi di tempo considerati (tutti gli odds ratio aggiustati sono risultati compresi tra 0.7 e 1.3).

Restringendo l'analisi agli aborti avvenuti prima dell'intervista è stata osservata un'associazione positiva con l'esposizione alla caffeina mentre quando l'analisi è stata ristretta agli aborti verificatisi dopo l'intervista non è stata evidenziata alcuna correlazione con il consumo di caffè o di bevande caffeinate.

I risultati di questo secondo studio evidenziano un basso rischio di aborto associato all'uso di caffeina nonostante questa sia stata utilizzata in quantità maggiori rispetto allo studio di Weng e coll (350 mg/die prima della gravidanza e nelle fasi precoci di gestazione e 200 mg/die al momento dell'intervista). Tali dati potrebbero tuttavia essere dovuti ad una imprecisione classificativa in termini di esposizione alla caffeina, dovuta alla notevole variabilità nelle concentrazioni di sostanza presenti nelle varie bevande utilizzate, o alla mancata misurazione dell'eterogeneità degli aborti.

Riferimenti bibliografici

Weng X, et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, in press.

Savitz DA et al. Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology.* 2008;19:55-62.

I farmaci antidepressivi sotto la lente d'ingrandimento: i risultati di due studi recentemente pubblicati

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

Due tra le principali riviste scientifiche internazionali, l'*American Journal of Psychiatry* e il *New England Journal of Medicine*, in queste ultime settimane hanno pubblicato articoli rilevanti su un tema di estrema attualità e cioè la prescrizione di farmaci antidepressivi ed il rischio di suicidio.

Questi lavori sono nati anche in seguito agli “alert” della FDA, pubblicati a partire dal 2005, in relazione alle segnalazioni dell'aumentato rischio di comportamento e pensieri suicidari nei pazienti pediatrici trattati con gli antidepressivi, indipendentemente dalla classe.

L'FDA aveva allora cominciato a predisporre una revisione dei risultati di 295 singoli trial clinici sull'efficacia e la sicurezza di diversi antidepressivi che coinvolgevano oltre 77000 pazienti adulti con diagnosi di disordine depressivo maggiore e di altri disturbi psichiatrici. I risultati di questa nuova valutazione hanno indotto, lo scorso anno, la FDA ad invitare le ditte produttrici di farmaci antidepressivi a modificare il primo “black box warning” estendendo la valutazione del rischio anche ai giovani adulti, di età compresa tra i 18 ed i 24 anni.

La FDA non invitava a sospendere il trattamento nei pazienti pediatrici con diagnosi di disordine depressivo maggiore, ma sollecitava il medico (di famiglia, pediatra e/o psichiatra) a monitorare l'andamento della terapia e lo stato del paziente, soprattutto nei primi 3 mesi. Veniva, infatti, fornito un protocollo specifico, con visite settimanali durante il primo mese, quindicinali durante il secondo e poi una visita al terzo mese, insieme alla raccomandazione di seguire da vicino tutti i pazienti trattati, soprattutto in caso di modificazioni della terapia.

Come queste raccomandazioni della FDA siano state accolte dai medici americani è l'oggetto dello studio pubblicato su *Am J Psychiatry*, di coorte retrospettivo, che ha coinvolto sia pazienti pediatrici (n=27370) che adulti (n=193151), che nel periodo ottobre 1998-marzo 2005 hanno ricevuto una diagnosi di disordine depressivo maggiore, di psicosi affettiva o di disturbi nevrotici secondo l'ICD-9-CM (International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification)*. I soggetti ricevevano un trattamento con antidepressivi (senza specificare di quale classe) entro il primo mese dalla diagnosi.

Sono stati utilizzati i dati forniti da un database integrato di tipo amministrativo che copriva un periodo di circa un anno e mezzo dopo il primo “alert” della FDA.

Per misurare il monitoraggio dei pazienti sono stati utilizzati due standard: il protocollo suggerito dalla FDA su ricordato e gli indicatori di qualità del trattamento con antidepressivi del Health Plan Employer Data and Information Set (HEDIS)**.

I dati di tutte e tre le fasi, sia per quanto riguarda il protocollo HEDIS che per le raccomandazioni dell'FDA sono raccolti nella *Overall adherence*.

I dati riguardano pazienti seguiti indifferentemente dal medico di medicina generale, dal pediatra, dallo psichiatra o da altri operatori della sanità in ambito psichiatrico. Gli autori osservano che prima del warning dell'FDA, il 60% dei pazienti pediatrici e il 40% degli adulti hanno ricevuto un trattamento ottimale secondo l'HEDIS nella prima fase della patologia, circa il 50-60% ha ricevuto un buon trattamento durante la fase in acuto, mentre solo il 30-40% ha ricevuto un buon controllo nella fase cronica.

Solo il 21% dei pazienti pediatrici e il 16% degli adulti hanno ricevuto il trattamento consigliato da questo protocollo per tutti e 3 i mesi. Successivamente alle raccomandazioni della FDA, le percentuali dei diversi criteri del protocollo HEDIS sia per quanto riguarda i pazienti pediatrici che adulti non hanno subito modificazioni significative.

La tabella sotto riportata evidenzia le percentuali dei pazienti per i quali era seguito il protocollo consigliato dalla FDA prima del “black boxed warning”:

Prima del “black boxed warning” FDA		
	<i>Pazienti pediatrici</i>	<i>Pazienti adulti</i>
4 visite nel primo mese	< 10%	< 10%
2 visite nel secondo mese	< 20%	10%
1 visita nel terzo mese	30-40%	30%
tutte e tre le fasi	< 5%	< 5%

Gli autori riportano che queste percentuali non si sono modificate in modo significativo dopo le raccomandazioni della FDA, indipendentemente dallo specialista che ha prescritto i farmaci

L'analisi riporta che la prima fase del protocollo HEDIS è stata seguita dall'80% dei pazienti pediatrici visitati da uno psichiatra, percentuale significativamente più elevata rispetto all'aderenza ai criteri HEDIS nel caso il paziente pediatrico sia stato visitato da un pediatra (60%) o da un medico di medicina generale (54%).

Per quanto riguarda gli adulti, questa prima fase è stata correttamente seguita dal 65% dei pazienti in cura da uno psichiatra e dal 37% dei pazienti seguiti dal medico di medicina generale.

Le conclusioni degli autori sono quindi che, nonostante le raccomandazioni e l'algoritmo suggerito dall'FDA per i primi mesi di trattamento con antidepressivi, soprattutto nei pazienti pediatrici, la frequenza delle visite da parte degli operatori sanitari non è aumentata. Gli autori discutono, peraltro, anche alcuni limiti del loro studio, dovuti, per esempio, al database utilizzato per l'analisi, di tipo amministrativo (riporta le richieste di rimborso per visite o per prescrizioni mediche) che non ha potuto fornire nessuna informazione sulla qualità e sulle modalità del contatto medico-paziente. Inoltre, la confusione e l'allarme generati dopo le prime raccomandazioni della FDA potrebbero aver indotto i medici a ridurre il numero di diagnosi di depressione e il trattamento farmacologico (come è stato ipotizzato da alcuni: *Am J Psychiatry* 2007; 164: 884-91; *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1198-205).

*L'ICD-9-CM è un manuale che riporta in modo sistematico la nomenclatura delle diagnosi, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. A ciascun termine è associato un codice numerico o alfa-numerico.

** La procedura HEDIS è abbastanza complessa ed è stata divisa in 3 fasi diverse:

Optimal practitioner contacts: la percentuale di nuovi episodi depressivi con la prescrizione di antidepressivi per i quali il paziente ha effettuato 3 o più visite (intese anche come colloquio telefonico) nei primi 84 giorni dopo la diagnosi.

Effective acute phase treatment: la percentuale di nuovi episodi depressivi con prescrizioni di antidepressivi utilizzabili per 84 dei 114 giorni successivi alla prima prescrizione.

Effective continuation phase treatment: come la fase precedente, però il paziente ha avuto prescrizioni di antidepressivi per almeno 180 giorni durante i 214 giorni successivi alla prima prescrizione.

Quasi contemporaneamente a questo articolo, sul *N Eng J Med* sono stati pubblicati i risultati di un'analisi dei dati provenienti da diversi trial clinici depositati e revisionati dalla FDA (su 12 farmaci antidepressivi approvati in USA nel periodo 1998-2004) e di una revisione mirata ad identificare nella letteratura pubblicata i corrispondenti articoli inclusi nella valutazione dell'Agenzia statunitense.

L'analisi riguarda 74 trial clinici randomizzati (RCT) di fase II e III, su un totale di 12.564 pazienti, in doppio cieco, controllati vs placebo per il trattamento a breve termine della depressione, oggetto di revisione da parte della FDA. Per quanto riguarda la revisione dei corrispondenti studi in letteratura sono state utilizzate sia note fonti di ricerca (PubMed, Cochrane Central register of Controlled Trials) sia il contatto diretto con gli sponsor dei diversi trial.

Su un totale di 74 studi registrati all'FDA, il 31% (n=3449 pazienti) non è mai stato pubblicato. 37 studi, il cui esito è stato valutato come positivo dall'FDA, erano stati, invece, pubblicati.

Gli studi giudicati sfavorevoli dall'FDA o i cui esiti erano controversi, tranne 3 eccezioni, non sono stati pubblicati (22 studi) o pubblicati con modalità tali da fare sembrare positivi i risultati (11 studi). Tra questi 11 studi, il mancato raggiungimento di risultati significativi per l'end point primario o non veniva riportato affatto (9 articoli) oppure lo stesso obiettivo che nel trial era definito primario, diventava secondario (2 articoli).

Considerando solo quanto pubblicato in letteratura, il 94% dei trial riportava esiti considerati positivi dagli autori rispetto ad una percentuale nettamente inferiore, 51%, rilevata nell'analisi dell'FDA.

Questa differenza risulta significativa sia nell'analisi rispetto al singolo farmaco che sul totale degli studi. La differenza dell'entità dell'effetto tra le revisioni dell'FDA e gli articoli pubblicati variava secondo un range del 11%-69% (valore mediano 32%).

Si riporta quanto dichiarato dagli autori nella discussione: “Abbiamo trovato un errore sistematico (*bias*) nei confronti delle pubblicazioni con risultati positivi. Non solo è più facile che vengano pubblicati i risultati positivi, ma, studi che non sono positivi, secondo noi, sono spesso pubblicati in modo tale da indurre ad un giudizio favorevole. [...] Alterando l'apparente rischio-beneficio dei farmaci, alcune pubblicazioni possono indurre i medici a prendere una decisione prescrittiva inappropriata, che potrebbe non rappresentare il migliore interesse per i loro pazienti e quindi per la salute pubblica”.

Analizzando i dati sia come percentuale dei trial con esito positivo sia come entità dell'effetto associato al farmaco, gli autori sottolineano che l'efficacia del farmaco è minore rispetto a quanto si desume dagli articoli pubblicati: analizzando le pubblicazioni, infatti, sembra che tutti i trial condotti abbiano avuto esito positivo, mentre, secondo la revisione degli stessi dati da parte della FDA, questo è stato osservato solo in circa la metà degli studi.

Gli autori della revisione del *N Engl J Med*, evidenziano che non è possibile sapere quali sono le ragioni sottese al publication bias degli studi con esito negativo, se cioè si è trattato del mancato invio del manoscritto alla rivista da parte degli autori e degli sponsor oppure di una decisione degli editor o dei referee o per entrambi questi fattori.

Riferimenti bibliografici e Conflitto di interesse

Morrato EH et al. Frequency of provider contact after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 42-50. Alcuni autori dello studio dichiarano di aver ricevuto dei finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche. Gli autori dichiarano che le spese sono state sostenute dalla Eli Lilly, e che lo sponsor non ha avuto nessun ruolo nell'ambito delle decisioni e nell'analisi dei dati.

Turner EH et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60. Gli autori non riportano conflitti di interessi. Uno degli autori è un medical reviewer dell'FDA.

Switching da inibitori della ricaptazione della serotonina a duloxetina: due tecniche a confronto

A cura delle Dott.sse Daniela Carli e Sandra Sigala

Una risposta non ottimale alla terapia da parte di pazienti affetti da depressione è un problema clinico molto frequente. È stato stimato che solo il 50-60% dei pazienti rispondono in maniera ottimale al primo farmaco antidepressivo utilizzato e meno di un terzo dei pazienti arriva ad una remissione completa della sintomatologia.

In genere, alla prima diagnosi di depressione, il paziente viene trattato in monoterapia con un antidepressivo appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI). In caso di mancata o non soddisfacente risposta, sono stati ipotizzati diversi approcci alternativi.

Oltre ad assicurarsi che il paziente assuma la terapia prescritta, l'approccio più semplice è non modificare la posologia del farmaco, basandosi sull'osservazione che spesso un soggetto ha solo bisogno di un lasso di tempo più lungo per rispondere adeguatamente alla terapia prescritta. Un'altra strategia molto utilizzata è aumentare il dosaggio del farmaco, perchè è stato osservato che per alcuni farmaci, tra cui la duloxetina, esistono variazioni interindividuali dei livelli plasmatici. In realtà sono pochi i dati pubblicati che dimostrano inequivocabilmente l'efficacia di dosaggi più alti quando un dosaggio basso non ha funzionato (*J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 1836-55; *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255: 387-400).

È possibile variare l'antidepressivo scegliendone un altro della stessa classe o di una classe differente. Nonostante ci siano diversi studi pubblicati (*J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 5-12) sui risultati clinici dello switch terapeutico, è da rilevare il fatto che la scelta del tipo di switch è spesso empirica.

I possibili approcci più conosciuti sono lo switch diretto o immediato (si sospende la somministrazione di un farmaco e dopo un periodo di “washout” terapeutico se ne somministra un altro), il cross-taper switch (mentre viene gradualmente ridotto il dosaggio del primo farmaco si inizia un nuovo farmaco aumentandone gradualmente la posologia) e lo start-taper switch (mentre si scala gradualmente il dosaggio del primo farmaco si inizia con la somministrazione del farmaco nuovo a dosaggio pieno).

Obiettivo di questo studio multicentrico, in aperto e randomizzato, condotto da Agosto 2004 a Marzo 2006 in 4 Paesi europei (Spagna, Francia, Italia e Regno Unito), è paragonare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità associate a due diverse tecniche di switch terapeutico (switch diretto e start-taper switch) da SSRI (in pazienti non responder o con risposta non soddisfacente alla terapia) a duloxetina, un inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI).

Sono stati arruolati pazienti di entrambi i sessi, con età >18 anni, con diagnosi di depressione maggiore secondo i criteri del DSM-IV, un punteggio ≥ 15 alla Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D₁₇) ed un punteggio ≥ 3 alla Clinical Global Impression-Severity of Illness Scale (CGI-S); i pazienti dovevano essere in terapia con un SSRI e non aver avuto una risposta clinica soddisfacente dopo almeno 6 settimane di trattamento. Sono stati esclusi pazienti con altre patologie psichiatriche concomitanti, patologie organiche gravi, pregressa mancata risposta ad un SNRI utilizzato per almeno 4 settimane, concomitante assunzione di farmaci non concessi (es. antipsicotici, stabilizzatori dell'umore, altri antidepressivi, antiemcranici)

Lo studio è stato diviso in quattro periodi:

- periodo di screening (da 3 a 9 giorni), nel quale sono valutati i criteri di inclusione ed esclusione;
- periodo di switch (2 settimane), durante il quale i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi di passaggio a duloxetina: switch diretto (DS) o start-taper switch (STS); i pazienti appartenenti al gruppo DS (n=183) hanno interrotto la terapia con il loro SSRI il giorno della randomizzazione ed hanno iniziato l'assunzione di duloxetina alla dose di 60 mg/die il giorno seguente, i pazienti appartenenti al gruppo STS (n=185) hanno sospeso in un arco di tempo di due settimane il loro SSRI (dimezzando il dosaggio alla prima settimana) e contemporaneamente iniziato i 60 mg/die di duloxetina, sovrapponendo i due trattamenti;
- periodo aperto di trattamento (8 settimane), in cui il dosaggio di duloxetina poteva essere aumentato da 60 a 90 mg/die poi fino ad un massimo di 120 mg/die a seconda della risposta clinica del paziente;
- periodo facoltativo di sospensione terapeutica (da 2 a 3 settimane), durante il quale il medico poteva decidere di ridurre gradualmente (di 30 mg/die ogni settimana) fino alla sospensione, il farmaco in studio.

L'efficacia terapeutica (obiettivo primario dello studio) è stata valutata analizzando la variazione del punteggio totale alla HAM-D₁₇ (0=non depresso, 52=grado più severo di depressione) dall'inizio alla fine dello studio. Obiettivi secondari dello studio sono stati la valutazione della risposta terapeutica (valutata con un aumento del punteggio finale alla HAM-D₁₇ almeno del 50% rispetto all'inizio dello studio), la percentuale di remissione dalla malattia (punteggio finale alla HAM-D₁₇ ≤ 7), la valutazione del rischio-beneficio (4 categorie di rischio: assenza di eventi avversi spontanei correlati al farmaco [Treatment-Emergent Adverse Events - TEAEs], TEAEs lievi-moderati, TEAEs gravi, interruzione a causa di un evento avverso). Sono state valutate anche la variazione della qualità di vita e dei sintomi somatici del paziente mediante diverse scale.

La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile, etnia caucasica e con precedenti episodi di depressione, in terapia con paroxetina seguita da (in ordine di frequenza) citalopram, fluoxetina, sertralina ed escitalopram, 4 pazienti erano in terapia con fluvoxamina e 2 con trazodone.

Lo studio è stato portato a termine dall'84.2% dei 183 pazienti del gruppo DS e dall'86.5% dei 185 pazienti del gruppo STS (i motivi principali degli abbandoni erano correlati alla decisione autonoma del paziente o per insorgenza di eventi avversi, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi). Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione dello studio sono stati due tentati suicidi*, nausea (effetto serotoninergico riportato da circa il 20% dei pazienti), cefalea. I pazienti che assumevano dosi più elevate di SSRI hanno manifestato più eventi avversi rispetto agli altri soprattutto nel gruppo DS, mentre non sembra che la durata del trattamento con SSRI prima dello switch modifichi l'insorgenza di TEAEs.

La percentuale di comparsa di eventi avversi segnalati in questo studio, secondo quanto riportano gli autori stessi, è stata inferiore rispetto a quelli segnalati da altri studi precedenti (*Br J Psychiatry* 1999; 37-41; *Psychol Med* 1995; 25: 1171-80).

La conclusione alla quale sono giunti gli autori è che i pazienti pre-trattati con un SSRI tollerano meglio la duloxetina rispetto ai soggetti mai trattati, in accordo con dati già pubblicati, spiegando questo fenomeno come una sorta di “effetto tampone” svolta dal pregresso uso di SSRI.

Questo studio presenta, tuttavia, dei limiti: l'elevato numero di SSRI e dei diversi dosaggi assunti dai pazienti prima dello switch terapeutico, la mancanza di un gruppo di controllo e l'inclusione di pazienti in terapia con fluoxetina che potrebbero aver alterato i risultati dello studio, considerando la lunga emivita sia del farmaco che del suo metabolita attivo norfluoxetina (l'emivita della fluoxetina è di circa 4 giorni, mentre quella della norfluoxetina è di 7.9 giorni; ciò comporta la persistenza del farmaco per 5-6 settimane dopo la sospensione della somministrazione).

Sulla base dell'analisi dei dati raccolti gli autori concludono che l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza dello switch a duloxetina di pazienti non responder alla terapia con SSRI è simile indipendentemente dalla tecnica utilizzata per modificare la terapia.

*Duloxetina è stata inclusa nella revisione dei dati di sicurezza sugli antidepressivi implementata dall'FDA in merito all'aumento del rischio di pensieri e comportamenti volti al suicidio, soprattutto all'inizio della terapia, nei pazienti pediatrici (nei quali la duloxetina non è autorizzata) e nei giovani adulti (18-24 anni di età).

Conflitto di interesse: il lavoro è sponsorizzato dalla Eli Lilly, ditta produttrice di duloxetina. Alcuni autori dello studio sono dipendenti della Eli Lilly mentre altri dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche tra le quali Eli Lilly.

In Italia la duloxetina, per il trattamento degli episodi di depressione maggiore, è commercializzata, in classe A e C, con il nome Cymbalta® e Xeristar®.

Riferimenti bibliografici

Perahia DGS et al. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 95-105.
FDA News, May 2 2007. www.fda.gov.

Tempo di riospedalizzazione in pazienti con disturbo depressivo maggiore in terapia con venlafaxina o fluoxetina

A cura delle Dott.sse Francesca Parini e Sandra Sigala

Studi precedenti (*Br J Psychiatry* 2001;178: 234-1. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 233-8. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396-404. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1166-74) hanno dimostrato che, nel trattamento a breve termine (4-8 settimane), la venlafaxina, antidepressivo appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), sembra determinare

una migliore efficacia terapeutica rispetto alla fluoxetina, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI). Considerate tuttavia le indicazioni sulla durata del trattamento terapeutico in caso di depressione e l'elevata incidenza di ricadute, è importante evidenziare quale dei due farmaci dimostri la maggiore efficacia a lungo termine.

A tal proposito, lo studio descritto si pone l'obiettivo di confrontare l'efficacia terapeutica di venlafaxina e fluoxetina rispetto all'insorgenza di ricadute che determinano riospedalizzazione in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore.

Lo studio, condotto presso l'Ospedale Psichiatrico di Kai-Suan (Taiwan), prende in considerazione i pazienti ricoverati presso tale struttura nel periodo 1 gennaio 2002-31 dicembre 2003, con diagnosi di disturbo depressivo maggiore in accordo con i criteri della quarta edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Nel caso di nuovi pazienti sono stati effettuati il Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) per la diagnosi clinica, e il Mood Disorders Questionnaire per escludere la presenza di disturbi bipolari. Durante il ricovero si sono effettuate le opportune modificazioni terapeutiche in conformità allo stato clinico dei pazienti, stimato con le scale Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-S) e Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I).

Sono stati considerati pazienti con disturbo depressivo maggiore, dimessi dall'Unità Operativa con un punteggio CGI-I di 1 (migliorati moltissimo) o 2 (molto migliorati) e che durante il ricovero abbiano presentato una buona tollerabilità nei confronti della terapia con venlafaxina o fluoxetina. I criteri di esclusione erano: la resistenza ad almeno 2 differenti classi di antidepressivi; l'abuso di alcool o droghe; la presenza di disturbi psichiatrici maggiori come schizofrenia e disturbo bipolare; l'aver effettuato una terapia elettroconvulsivante durante il ricovero. Era ammesso l'uso di farmaci antipsicotici per il trattamento dei tratti psicotici o come terapia adiuvante.

Dopo la dimissione i pazienti sono stati seguiti per un follow-up della durata complessiva di un anno (fino al 31 dicembre 2004), eseguito a cadenza settimanale, bisettimanale o mensile in base alle condizioni cliniche, con l'obiettivo di individuare le eventuali riospedalizzazioni; per quanto riguarda i farmaci in esame, in accordo con le linee guida dell'American Psychiatric Association, durante lo studio si sono mantenute le dosi prescritte alla dimissione (venlafaxina:75-225 mg/die; fluoxetina 20-60 mg/die), stabilite individualmente in base al riscontro di efficacia e tollerabilità.

I dati sono stati elaborati in un'analisi statistica nella quale si sono considerate anche le covariabili, come sesso, età, presenza di disturbi d'ansia e/o di personalità, dipendenza alla nicotina, comorbidità psicotica, terapie antipsicotiche concomitanti, età di insorgenza del primo episodio depressivo maggiore, durata e numero di ricoveri negli ultimi 5 anni.

A fronte dell'esclusione di 99 che non rientravano tra i criteri di inclusione dello studio, sono stati inclusi 202 pazienti in terapia con venlafaxina (n=122) o con fluoxetina (n=80). I 2 gruppi di trattamento erano simili in termini di caratteristiche demografiche e cliniche, come sesso (>70% donne), età (43-44 anni), disturbi d'ansia e di personalità concomitanti, dipendenza dal nicotina, comorbidità psicotica, terapie antipsicotiche concomitanti, età di insorgenza del primo episodio depressivo maggiore (36-38 anni), durata dei ricoveri e numero di ricoveri negli ultimi 5 anni (1.7-1.8).

I risultati ottenuti indicano che a 360 giorni dalla dimissione è stata necessaria una riospedalizzazione per 53 pazienti in terapia con venlafaxina (43.4%) e per 37 pazienti in terapia con fluoxetina (46.2%); i due gruppi non hanno presentato differenze significative per quanto riguarda il tempo di riospedalizzazione: 223 ± 15 giorni nel caso della venlafaxina e 222 ± 17 giorni per la fluoxetina.

33 pazienti in terapia con venlafaxina (27%) e 19 trattati con fluoxetina (23.8%) si sono ritirati dallo studio, o hanno modificato la propria terapia antidepressiva passando ad altri farmaci prima della

fine dello studio; i due gruppi di trattamento erano simili anche per quanto riguarda il tempo al quale si è verificato questo evento (venlafaxina: 270±14 giorni; fluoxetina: 275±17 giorni).

L'analisi di regressione logistica ha messo in evidenza che tra le variabili esaminate, il numero dei ricoveri precedenti ha giocato un ruolo fondamentale nei confronti del tempo di riospedalizzazione.

Le conclusioni riportate dagli autori evidenziano che venlafaxina e fluoxetina influenzano in maniera sovrapponibile il tempo di riospedalizzazione in pazienti con disturbo depressivo maggiore, e che i pazienti più frequentemente riospedalizzati sono quelli che in passato hanno avuto un elevato numero di ricoveri.

Gli autori stessi, tuttavia, sottolineano i limiti intrinseci allo studio:

- La dose relativamente bassa di venlafaxina (media 116.5±42.5 mg/die) potrebbe non permettere alla molecola di espletare la propria azione di inibitore della ricaptazione della noradrenalina, oltre che di inibitore di quella della serotonina. E' stato infatti suggerito che per l'azione sulla noradrenalina è necessaria una dose pari almeno a 150 mg/die (*Arch Gen Psychiatry* 1998; 59: 23-9). Nello studio si potrebbe quindi aver perso la duplice azione del farmaco. D'altra parte l'efficacia terapeutica della venlafaxina a dosi relativamente basse potrebbe essere attribuita al diverso assetto metabolico del citocromo CYP2D6 (che metabolizza la venlafaxina) delle popolazioni cinesi rispetto alle popolazioni bianche. E' noto infatti che queste popolazioni presentano una bassa attività del CYP2D6, con un aumento dell'emivita del farmaco. E' stato, per esempio, dimostrato che la dose efficace di molti antipsicotici è più bassa nei cinesi di etnia Han (come la popolazione in studio) rispetto ai bianchi (*J Clin Psychiatry* 1999; 60: 36-40; *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 209-214).
- La mancata proporzione tra i pazienti in terapia con venlafaxina (60%) rispetto a quelli in terapia con fluoxetina (40%). Partendo dal presupposto che nello studio sono stati reclutati solo pazienti che hanno presentato una buona risposta al farmaco antidepressivo somministrato, potrebbe essere opportuno chiarire se la venlafaxina è realmente il farmaco più efficace o è solo quello maggiormente prescritto.
- Il numero di riospedalizzazioni osservato in questo studio (44.5%) è più elevato di quanto previsto. Gli autori suggeriscono che potrebbe essere dovuto al fatto che i pazienti sono stati reclutati esclusivamente in uno ospedale psichiatrico pubblico, nel quale spesso vengono ricoverati pazienti depressi con quadri clinici più gravi e con diagnosi di schizofrenia.
- Il disegno dello studio: manca la randomizzazione dei pazienti nei due gruppi di trattamento; inoltre i farmaci presi in esame non sono stati somministrati a dosi fisse.
- L'esiguo numero dei partecipanti e l'elevata quota di coloro che sono usciti dallo studio.

Sarà quindi necessario uno studio a lungo termine, randomizzato e in doppio cieco, per meglio delineare l'efficacia terapeutica dei diversi antidepressivi nel disturbo depressivo maggiore.

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico

Ching-Hua Lin et al. Time to Rehospitalization in Patients With Major Depressive Disorder Taking Venlafaxine or Fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 54-9.

**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 Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott. Alessandro Oteri (Università di Messina) Dott. ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott. ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott. ssa Alessandra Russo (Università di Messina) 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

DISCLAIMER – 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/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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.