

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Contracezione ormonale in donne in età riproduttiva avanzata

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/134803> 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 12 del 15.04.2008

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

- **ONTARGET ovvero telmisartan è uguale a ramipril, l'associazione non porta vantaggi**
- **Simvastatina con o senza ezetimibe nell'ipercolesterolemia familiare: studio ENHANCE**
- **Confronto pioglitazone vs glimepride sulla progressione dell'aterosclerosi in pazienti con diabete di tipo 2: studio PERISCOPE**
- **Effetti di pioglitazone su eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio con diabete di tipo 2: studio PROactive 10**
- **Insulina glargine una volta al giorno versus insulina lispro 3 volte al giorno in diabetici di tipo 2 già in trattamento con ipoglicemizzanti orali: studio APOLLO**
- **Effetto di rimonabant sulla progressione dell'aterosclerosi in pazienti con obesità addominale e malattia coronarica: studio STRADIVARIUS**
- **Tattamento dell'ipertensione arteriosa in pazienti ≥ 80 anni: studio HYVET**
- **Interruzione e modifiche della terapia antipertensiva in pazienti trattati per la prima volta: uno studio italiano *population-based***
- **Fattori predittivi dell'autorizzazione di farmaci orfani in Europa**
- **Mepolizumab per il trattamento di pazienti con sindrome ipereosinofila**
- **Contraccezione ormonale in donne in età riproduttiva avanzata**
- **Efficacia degli antipsicotici nel primo episodio di schizofrenia e del disordine schizofreniforme: un RCT in aperto**
- **Analisi di costo-utilità di abatacept nell'artrite reumatoide in Italia**
- **I genotipi dell'apolipoproteina E sono associati all'effetto ipolipidemizzante del trattamento con statine in pazienti diabetici: studio Go-DARTS**
- **Interazioni tra β_2 -agonisti a lunga durata d'azione e glucorticoidi**

ONTARGET ovvero telmisartan è uguale a ramipril, l'associazione non porta vantaggi

A cura del Dott. Ettore Saffi Giustini e del Dott. Alessandro Battaglia

Al meeting dell'*American College of Cardiology* che si è svolto a Chicago è stato presentato lo studio ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), molto atteso in quanto per la prima volta è stato eseguito un confronto testa a testa fra un ACE-inibitore (ramipril) e un ARB (telmisartan).

Lo studio è stato pubblicato sul *N Engl J Med* il 10 Aprile scorso.

ONTARGET è uno studio di non inferiorità, che ha arruolato 25.620 soggetti affetti da coronaropatia o diabete accompagnato da fattori di rischio cardiovascolari (CV) aggiuntivi, di età >55 anni, senza evidenza di scompenso cardiaco.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati in tre bracci, di oltre 8500 pazienti ciascuno, a ricevere ramipril 10 mg/die o telmisartan 80 mg/die o una combinazione dei due farmaci, per un follow-up della durata media di 55 mesi.

L'end point primario composito era morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM), stroke oppure ricovero per scompenso cardiaco, e si è verificato senza significative differenze nei tre bracci (**tabella 1**), come anche la mortalità totale non differiva nei tre gruppi.

In sintesi questo studio conferma che:

- i sartani (telmisartan) non presentano risultati superiori agli ACE-inibitori (ramipril) su importanti esiti clinici;
- gli effetti collaterali del ramipril sono paragonabili a quelli del telmisartan eccetto che per i sintomi tosse e angioedema (**tabella 2**);
- l'associazione telmisartan/ramipril non produce vantaggi aggiuntivi provocando in maggior misura ipotensione, sincope, disfunzione renale, iperpotassiemia e una tendenza (non significativa) di deterioramento della funzionalità renale tale da richiedere dialisi.

Tabella 1

Outcome	Ramipril, n=8576 (%)	Telmisartan, n=8542 (%)	Combination, n=8502 (%)	Risk ratio (95% CI), telmisartan vs ramipril	Risk ratio (95% CI), combination therapy vs ramipril
End point I composito	16.5	16.7	16.3	1.01 (0.94–1.09)	0.99 (0.92–1.07)
morteCV/IM/stroke	14.1	13.9	14.1	0.99 (0.91–1.07)	1.00 (0.93–1.09)
IM	4.8	5.2	5.2	1.07 (0.94–1.22)	1.08 (0.94–1.23)
Stroke	4.7	4.3	4.4	0.91 (0.79–1.05)	0.93 (0.81–1.07)
ospedalizzazione per cause CV	4.1	4.6	3.9	1.12 (0.97–1.29)	0.95 (0.82–1.10)
Morte CV	7.0	7.0	7.3	1.00 (0.89–1.12)	1.04 (0.93–1.17)
Mortalità da qualsiasi causa	11.8	11.6	12.5	0.98 (0.90–1.07)	1.07 (0.98–1.16)
Insufficienza renale	10.2	10.6	13.5	1.04 (0.96–1.14)	1.33 (1.22–1.44)

Tabella 2

Outcome	Ramipril (%)	Telmisartan (%)	Combination (%)	p, telmisartan vs ramipril	p, combination therapy vs ramipril
Ipotensione	1.7	2.7	4.8	<0.001	<0.001
Sincope	0.2	0.2	0.3	0.49	0.03
Tosse	4.2	1.1	4.6	<0.001	0.19
Diarrea	0.1	0.2	0.5	0.20	<0.001
Angioedema	0.3	0.1	0.2	0.01	0.30
Insufficienza renale	0.7	0.8	1.1	0.46	<0.001

Gli autori dello studio ribadiscono:

“ I nostri dati dimostrano che, nei pazienti con malattia vascolare o ad alto rischio di diabete ma non con insufficienza cardiaca, telmisartan presenta un’efficacia sovrapponibile a ramipril. La scelta del trattamento dipende dalle preferenze del paziente e del medico e dal profilo di tollerabilità individuale a specifici eventi avversi” [...] “Non esiste alcun vantaggio aggiuntivo nella somministrazione di dosi piene dei due farmaci in associazione (ma piuttosto un aumento dei rischi) rispetto a ramipril in monoterapia. Con la terapia di associazione non è possibile stabilire con chiarezza la correlazione tra una sostanziale riduzione pressoria e l’assenza di vantaggi addizionali”.

Riferimenti bibliografici

Yusuf S et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.

McMurray JJV. ACE Inhibitors in Cardiovascular Disease — Unbeatable? *N Engl J Med* 2008; 358: 1615-6.

Commento al commento

Nel 2006 avevamo eseguito una ricerca bibliografica su MedLine per individuare **metanalisi recenti di studi randomizzati e controllati** sull'utilizzo degli ARB, selezionando solo revisioni pubblicate negli anni 2004, 2005 e 2006. Gli studi sottoposti a pooling dovevano essere RCT con braccio di intervento rappresentato da pazienti adulti trattati con ARB; era ammesso qualsiasi gruppo di controllo: placebo, nessun trattamento, altri trattamenti attivi. Era ammessa qualsiasi indicazione clinica all'utilizzo di ARB.

Gli end point considerati dovevano essere eventi importanti per lo stato di salute (outcome non surrogati); in particolare: incidenza di mortalità generale, mortalità cardiovascolare, morbilità cardiovascolare, danni d'organo (*Esistono buone ragioni per scegliere un inibitore dei recettori della Angiotensina II come farmaco di prima scelta? Battaglia, Vaona, S. Giustini, EQM - Evidenza, Qualità e Metodo in Medicina Generale SIMG Area Farmaco in sito <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/060531-03.asp>*

Premessa: gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II hanno fatto registrare un'importante crescita dei consumi, con un significativo incremento di spesa a carico del SSN: oltre il 64% in confronto con un incremento del 5.4% per gli ACE inibitori.

Obiettivo: verificare se esistono evidenze sufficienti a giustificare l'uso di queste molecole come farmaci di prima scelta in condizioni per cui è previsto il loro utilizzo.

Conclusioni: in base ai risultati delle revisioni da noi recensite non sembrano sussistere motivi convincenti per proporre una terapia a base di ARB come trattamento “di prima scelta” in condizioni dove possono essere utilizzati altri farmaci.

Simvastatina con o senza ezetimibe nell'ipercolesterolemia familiare: studio ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression)

A cura delle Dott.sse Valentina Boscaro e Arianna Carolina Rosa

L'ezetimibe è un inibitore selettivo della proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) localizzata sull'orletto a spazzola degli enterociti, dove contribuisce all'uptake intestinale e al trasporto cellulare degli steroli, incluso il colesterolo. Studi precedenti documentano che la terapia combinata ezetimibe + statina incrementa la riduzione dei livelli di LDL dal 12 al 19% (*Ballantyne CM et al. Circulation 2003, 107: 2409-15; Davidson MH et al. J Am Coll Cardiol 2002, 40: 2125-34*).

Lo studio ENHANCE ha lo scopo di determinare se la somministrazione di ezetimibe (10 mg) in combinazione con simvastatina (80 mg) (*) può ridurre la progressione dell'aterosclerosi in pazienti con ipercolesterolemia familiare, valutata misurando lo spessore dell'intima-media delle arterie carotidee e femorali.

È uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico (18 centri ambulatoriali in Stati Uniti, Canada, Sud Africa, Spagna, Danimarca, Norvegia e Olanda), in doppio cieco, con un comparatore attivo, disegnato da sperimentatori universitari in collaborazione con gli sponsor, la Merck e la Schering-Plough. Tutti i dati sono stati analizzati nel *Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics* dell'*Academic Medical Center* di Amsterdam. Sebbene agli sponsor sia stato permesso di revisionare il manoscritto, l'analisi e l'interpretazione dei dati sono state compito esclusivo degli sperimentatori accademici.

Tra l'agosto 2002 e l'aprile 2006, sono stati arruolati donne e uomini di età compresa tra 30 e 75 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare (questi pazienti, infatti, hanno un più alto rischio di patologie coronariche premature e un aumentato tasso di progressione dello spessore dell'intima-media già dall'età pediatrica), indipendentemente da precedenti terapie ipolipemizzanti (circa l'80% aveva ricevuto statine). I livelli di colesterolo LDL in assenza di trattamento dovevano essere di almeno 210 mg/dl (5,43 mmol/l); pazienti in terapia con ipolipemizzanti e con colesterolo LDL <210 mg/dl al momento dello screening, sono stati arruolati se, dopo il periodo di *run-in* con placebo, i livelli di LDL erano al limite sopra indicato o lo superavano.

I principali criteri di esclusione sono stati: elevato grado di stenosi o occlusione delle carotidi, storia di endartrectomia carotidea o stenting carotideo, ipercolesterolemia familiare omozigote, insufficienza cardiaca congestizia di grado III o IV NYHA, aritmia cardiaca, angina pectoris o eventi cardiovascolari recenti.

Lo studio è suddiviso in 3 periodi: una fase di *screening* (n=1180), un periodo di *run-in* di 6 settimane in singolo cieco con placebo in cui la terapia ipolipemizzante è stata sospesa, un periodo di studio in doppio cieco di 24 mesi, in cui i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, con caratteristiche demografiche ed anamnestiche omogenee, a simvastatina 80 mg + placebo (n=363) o simvastatina 80 mg + ezetimibe 10 mg (n=357).

I livelli lipoproteici e lo spessore dell'intima-media carotidea e femorale, determinato tramite imaging ultrasonografica, sono stati valutati al termine del *run-in* e ai mesi 6, 12, 18 e 24 della fase in doppio cieco.

Outcome primario dello studio è stato la variazione dello spessore dell'intima-media delle carotidi (media dei valori medi dello spessore dell'intima-media delle carotidi comuni destra e sinistra, dei bulbi carotidei e delle arterie carotidee interne); outcome secondari sono stati la percentuale di pazienti con regressione dello spessore medio dell'intima-media carotidea, e dei pazienti con nuove placche carotidee >1,3 mm, la variazione media degli spessori massimi carotidei e dello spessore medio dell'intima-media carotidea e femorale comune. Sono stati anche misurati i valori ematologici, i livelli di aminotransferasi e la funzionalità renale.

Dei 720 pazienti randomizzati, lo spessore dell'intima-media carotidea è stato misurato in 642 pazienti (n=320 "solo simvastatina" + 322 "simvastatina + ezetimibe") e, di questi, 105 non hanno completato il trial (64 nel gruppo "solo simvastatina" e 41 in quello "simvastatina + ezetimibe"); la compliance è stata del 78% nel gruppo "solo simvastatina" e dell'84% in quello con terapia combinata.

L'outcome primario è stato $0,0058 \pm 0,0037$ mm nel gruppo "solo simvastatina" e $0,0111 \pm 0,0038$ mm nel gruppo "simvastatina + ezetimibe"; questa differenza di 0,0053 mm non è stata significativa ($p=0,29$). La variazione nello spessore medio dell'intima-media nel tempo non è stata statisticamente diversa tra i due gruppi ($p=0,17$), lo spessore medio dell'intima-media nel tempo è leggermente aumentato in entrambi i gruppi: $+0,0095 \pm 0,0040$ "solo simvastatina" vs baseline ($p=0,02$), $+0,0121 \pm 0,0038$ "simvastatina + ezetimibe" vs baseline ($p<0,001$).

Gli outcome secondari non differivano significativamente tra i due gruppi. Alla fine dello studio, la media dei livelli di LDL è stata $192,7 \pm 60,3$ mg/dl ($4,98 \pm 1,56$ mmol/l) nel gruppo "solo simvastatina" e $141,3 \pm 52,6$ mg/dl ($3,65$ mmol/l) nel gruppo "simvastatina + ezetimibe", con una differenza tra i due gruppi del 16,5% ($p<0,01$). La differenza tra i due gruppi nella riduzione dei livelli di trigliceridi e proteina C-reattiva è stata rispettivamente del 6,6% e 25,7% ($p<0,01$ per entrambi i parametri), con una maggiore riduzione in seguito a terapia combinata.

Gli eventi avversi e il profilo complessivo di sicurezza sono stati simili in entrambi i gruppi.

I risultati dimostrano che, in pazienti con ipercolesterolemia familiare, una terapia combinata di ezetimibe + simvastatina alla dose di 80 mg non riduce significativamente lo spessore dell'intima-media rispetto alla sola simvastatina, nonostante una maggiore riduzione dei livelli di LDL e proteina C-reattiva.

Gli autori discutono tre possibili spiegazioni dei loro risultati:

- la possibilità che la diminuzione dei livelli di LDL da parte di ezetimibe non produca benefici vascolari aggiuntivi a quelli delle statine;
- l'incapacità della tecnica di misurazione utilizzata di rilevare accuratamente variazioni della lesione aterosclerotica: gli autori però specificano che il loro metodo risulta preciso, come dimostrato dall'alto coefficiente di correlazione tra le classi e le piccole deviazioni standard, pertanto l'outcome dello studio può essere considerato un valido surrogato per malattie aterosclerotiche;
- l'inclusione nello studio di pazienti con ipercolesterolemia familiare già in trattamento con statine, potrebbe spiegare un mancato rilevamento di differenze di risposta tra i due interventi terapeutici.

Riferimento bibliografico

Kastelein JJP et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.

Due editoriali accompagnano l'articolo

BG Brown e AJ Taylor, pur affermando che lo studio è rigoroso e ben condotto, sottolineano la sua discrepanza da studi precedenti ed in particolare dall'*Atorvastatin versus simvastatin on atherosclerosis progression - ASAP* (Smilde et al; *Lancet* 2001; 357: 577-81), in cui il trattamento con atorvastatina 80 mg ha ridotto lo spessore dell'intima-media di 0,031 mm. Gli editorialisti giustificano tali difformità sulla base di: una differenza al baseline dello spessore dell'intima-media (ASAP 0,925 mm, ENHANCE 0,695 mm); nell'ASAP erano stati esclusi i pazienti trattati con statine nei 6 anni precedenti ma tutti i soggetti avrebbero ricevuto una terapia esclusivamente con statine.

Inoltre, BG Brown e AJ Taylor evidenziano che alcune questioni rimangono aperte ed in particolare

si chiedono se valutare la variazione dello spessore dell'intima-media carotidea sia un surrogato efficace per studiare l'incidenza di eventi cardiovascolari. A questo riguardo i commentatori rilevano che lo studio non aveva una potenza sufficiente a mostrare un effetto attribuibile all'ezetimibe. Infine l'editoriale afferma che, in attesa di ulteriori studi, i medici dovrebbero adottare le strategie raccomandate dall'*American College of Cardiology* (American College of Cardiology statement on ENHANCE trial. 15 gennaio 2008; <http://www.acc.org/enhance.htm>

Anche il secondo editoriale, a cura di JM Drazen et al, evidenzia come sia importante incoraggiare i pazienti, i cui livelli di LDL rimangono elevati nonostante una dose ottimale di statine, a seguire una dieta controllata e praticare regolare esercizio fisico, ricordando la possibilità di utilizzare niacina, fibrati e resine, riservando l'ezetimibe ai soli pazienti che non tollerano questi farmaci. Inoltre, ricordando che, a seguito di un forte interesse pubblico verso lo studio ENHANCE, parte dei risultati sono stati divulgati dalle ditte produttrici in una conferenza stampa in data 14 gennaio 2008, sottolineano che il lavoro pubblicato su *N Engl J Med* è frutto di un'analisi indipendente dei dati.

I risultati di trial tuttora in corso, come l'*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT), aiuteranno a definire il ruolo dell'ezetimibe nell'ipercolesterolemia.

Riferimenti bibliografici

Brown BG & Taylor AJ. Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe?. *N Engl J Med* 2008; 358: 1504-07.

Drazen JM et al. Cholesterol lowering and ezetimibe. *N Engl J Med* 2008; 358: 1507-08.

Si segnala infine che sullo stesso numero di *N Engl J Med* è stato pubblicato uno studio, condotto tra gennaio 2002 e dicembre 2006, di farmacoutilizzazione di statine ed ezetimibe in USA e Canada. Dallo studio è emerso che il numero mensile di prescrizioni di farmaci ipolipidizzanti è passato da 3719 a 7401 per 100000 abitanti in Canada e da 3927 a 6827 per 100000 abitanti in USA. Il consumo di ezetimibe è passato dallo 0,2% nel 2003 (data di immissione in commercio del farmaco) al 3,4% nel 2006 in Canada e dallo 0,1% nel 2002 (data di immissione in commercio del farmaco) al 15,2% nel 2006 in USA, a cui si è accompagnata una diminuzione delle prescrizioni di statine dall'86,5% all'80,8%. Nel 2006 la spesa per l'ezetimibe su 100.000 abitanti era 4 volte più alta negli USA rispetto al Canada.

I risultati evidenziano che in USA l'ezetimibe sta sostituendo le statine, con un variato approccio terapeutico dell'iperlipidemia e un notevole aumento della spesa farmaceutica, nonostante incerti outcome clinici.

Riferimento bibliografico

Jackevicius CA et al. Use of ezetimibe in the United States and Canada. *N Engl J Med* 2008; 358: 10.1056/NEJMsa0801461.

(*) In Italia, l'ezetimibe (Zetia[®], ATC C10AX09-L05) è in classe C commercializzata in un unico dosaggio di 10 mg; è inoltre disponibile una associazione fissa simvastatina (10, 20, 40 mg) + ezetimibe 10 mg (Inegy[®] e Vytorin[®], ATC C10BA02, classe A, NOTA 13). La simvastatina (ATC C10AA01-L06, classe A, NOTA 13) è disponibile ai seguenti dosaggi: 10, 20, 40 mg.

Confronto pioglitazone vs glimepiride sulla progressione dell'aterosclerosi in pazienti con diabete di tipo 2: studio PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation)

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La riduzione o il rallentamento della progressione dell'aterosclerosi coronarica o carotidea costituisce una finalità importante nei pazienti diabetici nell'ottica della prevenzione degli eventi cardiovascolari legati alla malattia.

Sebbene il miglioramento del controllo glicemico possa, in linea teorica, rappresentare un metodo efficace per la riduzione delle complicanze macrovascolari del diabete, al momento, non esistono evidenze sufficienti a supporto di un effetto favorevole dell'impiego di terapie ipoglicemizzanti sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica. Esistono inoltre dati controversi circa l'azione sulle patologie aterosclerotiche delle diverse classi farmacologiche ipoglicemizzanti che si basano su meccanismi differenti, come l'aumento della secrezione di insulina (es. sulfaniluree) o l'incremento della sensibilità all'insulina nei tessuti periferici (es. glitazoni).

L'obiettivo dello studio PERISCOPE è stato quello di effettuare un confronto diretto dell'effetto di 2 approcci farmacologici alternativi (pioglitazone vs glimepiride) sulla progressione delle lesioni aterosclerotiche, misurate mediante ultrasonografia intravascolare (IVUS), in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e coronaropatia.

Si tratta di un RCT in doppio cieco multicentrico, che ha valutato un totale di 543 pazienti in un periodo di 18 mesi, randomizzati a ricevere glimepiride da 1 a 4 mg (n=273) o pioglitazone da 15 a 45 mg (n=270) con la possibilità di arrivare fino alla dose massima tollerata.

Lo studio è stato disegnato dal *Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research* in collaborazione con lo sponsor. L'arruolamento dei pazienti è avvenuto nel periodo Agosto 2003-Marzo 2006 in 97 ospedali universitari e comunitari dislocati nel Nord e Sud America.

I soggetti, di età compresa tra 35 ed 85 anni, risultavano eleggibili allo studio qualora presentassero stenosi angiografica in valori compresi tra il 20% ed il 50%, livelli di emoglobina glicata tra il 6 ed il 9% se trattati con ipoglicemizzanti oppure tra il 6,5 ed il 10% in assenza di terapie farmacologiche. Sono stati esclusi i pazienti affetti da diabete di tipo 1, in terapia con 3 o più farmaci antidiabetici o trattati nelle 12 settimane precedenti con glitazoni. Altri criteri di esclusione includevano livelli di creatinina serica >2.0 mg/dL, trigliceridemia superiore a 500 mg/dL, ipertensione non controllata (pressione sanguigna >160/100 mm Hg nonostante la terapia antiipertensiva), epatopatia attiva, oppure stenosi coronarica sinistra superiore al 50%.

Durante lo studio, è stato permesso ai pazienti selezionati di continuare eventuali altre terapie antidiabetiche, ad eccezione di glitazoni, sulfaniluree o altri farmaci insulino-secretagoghi.

L'outcome primario di efficacia era la variazione percentuale del volume dell'ateroma (PAV) rispetto ai valori iniziali. Sono state inoltre valutate altre misure di efficacia secondarie, quali il volume totale normalizzato dell'ateroma ed il valore mediano dello spessore massimo dell'ateroma. I parametri di efficacia sono stati analizzati mediante l'analisi statistica della covarianza, basata su un modello lineare che includeva come covariate le caratteristiche di base dei soggetti ed i tipi di trattamento.

Sul totale dei 573 pazienti arruolati, solo 360 (66%) hanno portato a termine lo studio; di questi, 181 erano in terapia con glimepiride e 179 con pioglitazone. Un'alta percentuale di pazienti (tra il 75 ed il 90%) riceveva farmaci concomitanti ed in particolare ACE inibitori, sartani, beta bloccanti, aspirina, statine ed altri ipolipemizzanti. Il dosaggio medio quotidiano di glimepiride era pari a 2,9 mg, mentre quello del pioglitazone risultava pari a 37,4 mg.

I risultati hanno evidenziato una riduzione del PAV dello 0,16% con pioglitazone (CI 95% da -0,57 a 0,25; $p=0,002$) a fronte di aumento dello 0,73% con glimepiride (CI 95% 0,33-1,12).

Durante il trattamento è stata osservata una riduzione significativa dei valori basali medi dell'emoglobina glicata (da un valore iniziale di 7,4% in entrambi i gruppi) pari allo 0,55% nel gruppo con pioglitazone vs lo 0,36% con glimepiride ($p=0,03$).

Per quanto riguarda il quadro lipidico, sono stati ottenuti dei valori migliori con pioglitazone rispetto a glimepiride in termini di aumento delle HDL [+5,7 mg/dl (95% CI 4,4-7,0 mg/dl), 16% nel gruppo pioglitazone vs +0,9 mg/dl [95% CI da -0,3 a 2,1 mg/dl], 4,1% nel gruppo glimepiride] e di riduzione dei livelli medi di trigliceridi [-16,3 mg/dl (95% CI da -27,7 a -11,0 mg/dl), 15,3% nel gruppo pioglitazone vs -3,3 mg/dl (95% CI da -10,7 a 11,7 mg/dl), 0,6% nel gruppo glimepiride].

I livelli medi di glicemia a digiuno hanno subito una riduzione con pioglitazone vs un aumento con glimepiride ($p<0,001$). Nel braccio randomizzato a glimepiride, è stata osservata una maggiore incidenza di ipoglicemia e di edema. Con pioglitazone, invece, è stata rilevata una maggiore frequenza di fratture, aumento ponderale ed incremento dei livelli di peptide natriuretico tipo cerebrale.

Sulla base dei risultati del trial, nei pazienti con diabete di tipo 2 con malattia coronarica, pioglitazone ha determinato un tasso significativamente minore di progressione dell'aterosclerosi rispetto a glimepiride.

Considerate le differenze minime sul controllo glicemico tra i 2 gruppi ed il fatto che non è stato ancora provato se tale effetto possa di fatto prevenire gli esiti cardiovascolari del diabete, gli autori dello studio attribuiscono l'azione favorevole del pioglitazone sulla progressione dell'aterosclerosi ai suoi effetti "non glicemici", quali la riduzione dei livelli plasmatici di HDL-C, trigliceridi e proteina C-reattiva ed il controllo della pressione arteriosa. Queste valutazioni non possono essere estese al rosiglitazone, che ha mostrato invece in precedenza effetti meno favorevoli sull'assetto lipidico.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio PERISCOPE, vengono illustrati alcuni aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati dello studio clinico.

A fronte dell'elevata percentuale di drop-out dell'analisi e della presenza molto frequente di terapie concomitanti a base di statine, sartani ed aspirina, bisognerebbe evitare di sopravvalutare i risultati, prendendo in considerazione tre punti fondamentali:

- l'analisi è stata eseguita su pazienti affetti da patologie aterosclerotiche di entità moderata (stenosi inferiore al 50%), mentre sarebbe stato necessario conoscere per confronto l'evoluzione delle lesioni coronariche più gravi in pazienti non sottoposti ad interventi coronarici percutanei.
- Non è ben chiara la rilevanza clinica della differenza tra i trattamenti in termini di variazione del volume dell'ateroma, risultata comunque minima (inferiore all'1%), e raggiunta da altre terapie farmacologiche, quali le statine ad alto dosaggio che hanno dimostrato di migliorare gli esiti cardiovascolari.
- Poiché il pioglitazone migliora soprattutto la resistenza all'insulina, mentre la glimepiride ne stimola la produzione, probabilmente sarebbe stato più utile utilizzare come farmaco di confronto la metformina, che agisce sulla resistenza insulinica e che ha già dimostrato effetti positivi sulle prevenzioni di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2.
- Infine, i cardiologi dovrebbero essere consapevoli delle importanti limitazioni dei trial clinici che, come in questo caso, basano i loro risultati su end point surrogati per condizioni caratterizzate da elevata mortalità. Come rilevano gli autori stessi del PERISCOPE, gli esiti clinici e non gli end point surrogati costituiscono gli approcci metodologici preferenziali per stabilire i benefici di qualunque intervento terapeutico.

Riferimenti bibliografici

Nissen SE et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. JAMA 2008; 299: 1561-73.
Steg PG, Marre M. Does PERISCOPE provide a new perspective on diabetic treatment? JAMA 2008; 299: 1603-4.

Effetti di pioglitazone su eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio con diabete di tipo 2: studio PROactive 10 (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

In pazienti con diabete di tipo 2 le complicanze cardiovascolari si verificano da 2 a 5 volte più spesso che nella popolazione generale e sono la principale causa di morte. Pioglitazone, un agonista di PPAR γ , non solo migliora e mantiene nel tempo il controllo glicemico, ma ha anche effetti positivi su *marker* di rischio cardiovascolare come i livelli ematici delle LDL, dei trigliceridi, della proteina C-reattiva e i valori di pressione arteriosa. Per queste ragioni, pioglitazone ha il potenziale per influenzare positivamente le condizioni vascolari rallentando la progressione dell'aterosclerosi associata al diabete e riducendo i rischi di eventi macrovascolari.

PROactive è uno studio multicentrico (321 centri distribuiti in 19 Paesi europei, inclusa l'Italia), prospettico, in doppio cieco e contro placebo che ha valutato, nel periodo 2001-2005, gli effetti di pioglitazone su esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio per patologie macrovascolari, così da verificare se gli effetti benefici del farmaco sui *marker* cardiovascolari si traducevano in effetti clinicamente importanti. Il titolo di questo articolo, PROactive 10, si riferisce ad una serie di pubblicazioni sullo studio a far tempo dal 2004.

5238 pazienti (età 35-75 anni), con diabete di tipo 2 (durata media di malattia 9.5 anni, HbA_{1c}, 7.0-8.9%) e con storia di malattia macrovascolare (75% erano ipertesi, 47% hanno avuto un infarto del miocardio [IM], e 19% hanno avuto un *stroke*), sono stati randomizzati a ricevere pioglitazone (n=2605; alla dose variabile da 15 a 45 mg/die durante i primi 2 mesi, in funzione della tollerabilità) o placebo (n=2633), in aggiunta agli interventi persistenti che includevano: la correzione della dieta, l'esercizio fisico, e l'assunzione di farmaci ipoglicemizzanti, antipertensivi, ipolipidemizzanti ed antitrombotici. Il tempo medio di osservazione è stato di 34.5 mesi (range 17.7-44.6).

L'end point composito primario è stato il tempo tra la randomizzazione e la prima comparsa di uno qualsiasi dei seguenti eventi: morte per qualsiasi causa, IM non fatale (inclusi gli infarti silenti), *stroke*, sindrome coronarica acuta (SCA), interventi cardiocirurgici (compresi *coronary artery bypass graft*, CABG e *percutaneous coronary intervention*, PCI), rivascularizzazione dell'arto inferiore o amputazione al di sopra della caviglia.

Il principale end point composito secondario (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) è stato la combinazione dei seguenti eventi: morte per qualsiasi causa, IM non fatale (esclusi gli IM silenti) o *stroke* non fatali. Gli effetti di pioglitazone su eventi cardiovascolari sono stati valutati utilizzando anche altri end point compositi come riportato in **tabella**.

Pioglitazone ha ridotto in misura significativa il rischio (-16% rispetto al placebo; p=0.027) di eventi compresi nel principale end point composito secondario. In base alle curve di Kaplan-Meier per gli end point MACE, gli effetti positivi del pioglitazone hanno cominciato a manifestarsi intorno al nono mese di trattamento e sono aumentati fino al termine del periodo di osservazione.

L'analisi statistica (*Cox proportional hazards model*) ha mostrato una significativa riduzione del rischio nel gruppo pioglitazone per 6 dei 7 MACE considerati come end point compositi. Nel gruppo pioglitazone 257 (9.9%) pazienti hanno avuto un evento compreso nell'end point composito MACE1, rispetto a 313 (11.9%) in quello placebo (HR 0.82, 95% CI 0.70-0.97, p=0.0201). Una percentuale inferiore di pazienti nel gruppo pioglitazone, rispetto a quello placebo, ha avuto un

evento compreso nell'end point composito MACE2 (HR 0.83, 95% CI 0.72-0.96, p=0.0103). Differenze statisticamente significative sono state anche determinate per gli end point compresi in MACE4 (p=0.0120), MACE5 (p=0.0132) e MACE6 (p=0.0034), mentre una tendenza positiva è stata determinata per MACE7 (p=0.0517).

Tabella - Componenti dei MACE considerati come end point							
Evento	MACE1	MACE2	MACE3	MACE4	MACE5	MACE6	MACE7
Mortalità per qualsiasi causa		✓					
Mortalità cardiovascolare	✓		✓				
Mortalità cardiaca				✓	✓	✓	✓
IM non fatale	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Stroke non fatale	✓	✓	✓	✓		✓	
Sindrome coronarica acuta		✓	✓		✓	✓	

I dati presentati indicano che pioglitazone è efficace come terapia preventiva secondaria dei MACE in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare.

Ulteriori studi prospettici sono opportuni per validare queste osservazioni e per comprendere i potenziali meccanismi d'azione che sottendono la riduzione dei MACE da parte di pioglitazone.

Limiti dello studio: solo alcuni degli end point sono stati predefiniti, altri sono stati analizzato *post hoc*. Lo studio è stato disegnato per un periodo di osservazione di 3 anni, un tempo da ritenersi piuttosto breve per valutare gli effetti di un intervento metabolico su malattie cardiovascolari.

Conflitto di interesse: alcuni degli autori sono dipendenti di Takeda, ditta produttrice del farmaco ed altri hanno dichiarato conflitto d'interesse.

Riferimento bibliografico

Wilcox et al. Effects of pioglitazone on major cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). Am. Heart J. 2008; 155: 712-7.

Insulina glargine una volta al giorno versus insulina lispro 3 volte al giorno in diabetici di tipo 2 già in trattamento con ipoglicemizzanti orali: studio APOLLO (A Parallel design comparing an Oral antidiabetic drug combination therapy with either Lantus once daily or Lispro at mealtime in type 2 diabetes patients failing Oral treatment)

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Per il trattamento del diabete di tipo 2 sono oggi disponibili diversi farmaci. Un panel di esperti ha recentemente provveduto a disegnare un algoritmo per indirizzare la scelta tra le varie opzioni terapeutiche, in base al meccanismo d'azione e al costo (Nathan DM et al. Diabetes Care 2006; 29: 1963-72).

Si è molto discusso sull'importanza della glicemia a digiuno e sulla glicemia postprandiale come target di terapia, stabilendo la loro associazione con parametri surrogati di controllo, come l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) ed il danno d'organo.

Dato il carattere evolutivo del diabete di tipo 2, spesso gli ipoglicemizzanti orali non riescono a mantenere nel tempo un adeguato controllo della glicemia ed è quindi necessario introdurre nello schema terapeutico anche l'insulina. Esistono tuttavia diversi ostacoli nell'avviare e in seguito ottimizzare la terapia con insulina, come il rischio di ipoglicemia, il numero di somministrazioni quotidiane o le restrizioni relative alle proprie abitudini. Gli analoghi dell'insulina di ultima generazione, come la lispro e la glargine, offrono alcuni vantaggi rispetto alle preparazioni tradizionali (NPH) come una ridotta incidenza di episodi di ipoglicemia sia notturna che postprandiale, a fronte di un controllo glicemico paragonabile.

Lo studio APOLLO, un trial randomizzato in aperto, ha valutato la non inferiorità dell'aggiunta di insulina glargine, somministrata al basale una volta al giorno al fine di meglio controllare la glicemia a digiuno, rispetto all'insulina lispro, somministrata al momento dei pasti 3 volte al giorno per meglio controllare l'iperglicemia postprandiale, in pazienti adulti con un profilo glicemico non adeguatamente controllato dagli antidiabetici orali. Lo studio, della durata di 44 settimane, ha coinvolto 418 pazienti randomizzati a ricevere insulina glargine una volta al giorno, sempre alla stessa ora o insulina lispro 3 volte al giorno.

L'obiettivo primario era confrontare le variazioni di HbA_{1c} dal basale all'end point (44^a settimana) tra i 2 regimi terapeutici.

Sono stati reclutati pazienti, di entrambi i sessi, di 18-75 anni, con diagnosi di diabete di tipo 2 da almeno un anno, con livelli di HbA_{1c} compresi tra 7,5% e 10,5%, in trattamento con antidiabetici orali (esclusi gli inibitori dell'alfa-glicosidasi) da almeno 6 mesi e con posologia stabilizzata da almeno 3 mesi, glicemia a digiuno $\geq 6,7$ mmol/L ed BMI ≤ 35 kg/m². Sono stati invece esclusi i pazienti trattati con insulina nelle 4 settimane antecedenti l'inizio dello studio, positività per gli anticorpi anti-GAD (*Glutamic Acid decarboxylase auto antibodies*), retinopatia diabetica con trattamento chirurgico nei 3 mesi precedenti, patologie clinicamente rilevanti (cardiovascolari, gastrointestinali, epatiche, neurologiche, endocrine od ematologiche), storia di abuso di alcol o farmaci, alterata funzionalità epatica e/o renale e stato di gravidanza.

La diminuzione media dell'HbA_{1c} è stata di 1,7% con insulina glargine (da 8,7% [SD 1,0] a 7,0% [0,7]) e di 1,9% con insulina lispro (da 8,7% [1,0] a 6,8% [0,9]), valori che rientravano nel limite predefinito di 0,4% per la non-inferiorità.

106 (57%) pazienti nel gruppo trattato con glargine e 131 (69%) nel gruppo lispro hanno raggiunto un'HbA_{1c} $\leq 7\%$. Nel gruppo glargine, sono stati registrati risultati migliori rispetto al gruppo lispro nella riduzione media della glicemia a digiuno (-4,3 [SD 2,3] mmol/L vs -1,8 [2,3] mmol/L; $p < 0,0001$) e nella glicemia notturna (-3,3 [2,8] mmol/L vs -2,6 [2,9] mmol/L; $p = 0,0041$), mentre la lispro riusciva a controllare meglio la glicemia postprandiale nell'arco della giornata ($p < 0,0001$).

L'incidenza di eventi ipoglicemici è stata inferiore con l'insulina glargine rispetto alla lispro (5,2 [IC 95%: 1,9-8,9] vs 24,0 [21-28] eventi per paziente per anno; $p < 0,0001$).

L'aumento ponderale medio è stato rispettivamente di 3,01 e 3,54 kg. Inoltre, la compilazione di un questionario di gradimento, ha evidenziato una maggiore soddisfazione dei pazienti trattati con glargine rispetto a quelli trattati con lispro (differenza media 3,13; IC 95% 2,04-4,22).

Un regime terapeutico che implichi l'aggiunta di insulina basale o prandiale risulta quindi essere ugualmente efficace nel ridurre l'HbA_{1c}.

A parità di efficacia, l'insulina glargine risulta più gradita ai pazienti perché comporta un rischio minore di ipoglicemia, minor numero di somministrazioni e autovalutazioni della glicemia.

Uno studio simile all'APOLLO (pur differendo per disegno e target terapeutici) è il Treating to Target in Type 2 Diabetes (4-T) trial, la cui conclusione è prevista per il luglio 2009, che comprende un ulteriore gruppo di pazienti a cui viene somministrata insulina premiscelata 2 volte

al giorno. In entrambi gli studi è stato riscontrato un rischio minore di ipoglicemia con la somministrazione basale di insulina rispetto a quella prandiale.

Non esistono però confronti testa a testa tra i regimi basali usati nell'APOLLO (insulina glargina) e nel 4-T (insulina detemir). Nell'APOLLO sono stati riscontrati una maggiore riduzione di HbA_{1c} ed un minor numero di episodi ipoglicemici rispetto al 4-T. Tuttavia, nessuno dei 2 trial riporta l'aderenza alla terapia.

Infine, è ancora oggetto di dibattito l'attuazione di una strategia di controllo glicemico intensivo, anche alla luce dell'interruzione di uno dei bracci dell'ACCORD trial (National Heart Lung and Blood Institute. ACCORD Blood Sugar Treatment Strategy Announcement. Feb 6, 2008. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord>), a causa della possibile pericolosità di una drastica riduzione della glicemia finalizzata al raggiungimento di valori normali e ad una HbA_{1c} <6%. Nell'APOLLO, circa 1/3 dei pazienti ha raggiunto concentrazioni simili con un tasso di eventi cardiovascolari di 11,3 per 1000 pazienti anno (senza registrare però alcun decesso), per un totale di 350 pazienti-anno valutati. I 2 protocolli differiscono però per diversi aspetti e questo comporta la necessità di ulteriori studi per definire il rapporto rischio/beneficio ottimale di un intenso controllo glicemico nei pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare, auspicando una particolare attenzione alla kaliemia e all'automatismo cardiaco.

Qualsiasi approccio terapeutico, inoltre, dovrebbe contemplare non solo il controllo glicemico e gli outcome del diabete, ma la salute generale del paziente ed il profilo di rischio per le complicanze. La mancanza di trial indipendenti che mettano a confronto le diverse strategie terapeutiche e misurino gli outcome importanti per il paziente ostacola gli sforzi di medici e pazienti per migliorare efficacia e sicurezza dei trattamenti per il diabete di tipo 2.

Conflitto di interesse: lo studio è sponsorizzato dalla Sanofi-Aventis, ditta produttrice di insulina glargine.

Riferimenti bibliografici

Bretzel RG et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1073-84.

Kudva JC, Montori VM. Patient-centred treatments for type 2 diabetes. *Lancet* 2008; 371: 1047-8.

Effetto di rimonabant sulla progressione dell'aterosclerosi in pazienti con obesità addominale e malattia coronarica: studio STRADIVARIUS (STategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant – the Intravascular Ultrasound Study)

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

L'obesità rappresenta un problema rilevante in molti Paesi occidentali, in particolare negli Stati Uniti dove il 66% della popolazione adulta è in sovrappeso e il 34% è affetto da obesità (BMI>30). La distribuzione addominale del grasso si associa ad anomalie metaboliche clinicamente significative (es. aumento di incidenza di diabete di tipo II, riduzione dei livelli di c-HDL, aumento delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi e marcatori di infiammazione sistemica), ed è correlata ad un aumento del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. La ricerca di possibili trattamenti per l'obesità e per le sue conseguenze metaboliche, quindi, suscita un grande interesse. In questa direzione, è stato sviluppato il primo antagonista dei recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1), rimonabant (*), non autorizzato negli Stati Uniti, dove nel giugno 2007 il panel di esperti dell'FDA non ne ha raccomandato l'approvazione richiedendo ulteriori evidenze in merito a problemi di sicurezza (principalmente eventi psichiatrici quali ansia e depressione).

Poiché la riduzione del peso corporeo e della circonferenza della vita è associata con un miglioramento del profilo metabolico dei lipidi, della sensibilità all'insulina e dei livelli di hsCRP, lo studio STRADIVARIUS ha cercato di determinare l'effetto di rimonabant sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica (valutata attraverso ecografia coronarica) in pazienti con obesità addominale con sindrome metabolica e preesistente malattia coronarica. L'end point primario di

efficacia, quindi, era costituito dalla variazione del volume percentuale dell'ateroma alla fine del trattamento.

Lo studio STRADIVARIUS, prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo a gruppi paralleli, ha arruolato pazienti in Nord-America, Europa, Italia e Australia tra dicembre 2004 e dicembre 2005. I pazienti sono stati reclutati primariamente sulla base della necessità di una angiografia coronarica per qualsiasi indicazione clinica. I criteri di inclusione comprendevano età >18 anni, circonferenza vita >88 cm per le femmine e 102 cm per i maschi, diagnosi di sindrome metabolica (definita da criteri prespecificati), abitudine al fumo (>10 sigarette al giorno). I pazienti eleggibili sono stati sottoposti ad angiografia per verificare la presenza di almeno una ostruzione coronarica con riduzione del diametro del lume del vaso >20%. Tra i criteri maggiori di esclusione erano riportati: storia di intervento chirurgico finalizzato alla riduzione del peso, diabete non controllato (livelli di emoglobina glicosilata >10%), test delle urine positivo per tetraidrocannabinolo, trattamenti concomitanti con altri farmaci antiobesità come orlistat, sibutramina). Per la valutazione della sicurezza sono stati inclusi anche i pazienti con storia di disturbi psichiatrici.

Due settimane dopo l'ecografia coronarica basale, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere rimonabant 20 mg/die o placebo per 18-20 mesi. Alla fine dello studio è stata ripetuta l'ecografia vascolare per valutare la progressione dell'aterosclerosi.

I parametri di efficacia selezionati comprendevano la variazione del volume percentuale dell'ateroma (PAV), la variazione del volume totale normalizzato dell'ateroma (TAV) e la superficie media dell'ateroma. Anche se il disegno dello studio non possedeva una potenza sufficiente per stimare l'effetto del farmaco su esiti clinici, al follow-up è stata valutata l'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori, eventi avversi psichiatrici (questionario specifico) e altri eventi. Per verificare l'influenza potenziale sui risultati dei pazienti randomizzati che non avevano completato la valutazione con ecografia vascolare, è stata effettuata una analisi *post-hoc* di sensibilità, nella quale sono stati inseriti i dati di questi pazienti sulla base delle loro caratteristiche iniziali.

Sono stati reclutati 839 pazienti con un'età media >50 anni, prevalentemente di sesso maschile. Sul totale dei 676 pazienti randomizzati che hanno completato lo studio con l'ecografia finale, i soggetti trattati con rimonabant 20 mg/die hanno sviluppato un aumento del PAV pari a 0.25% (95% CI da -0.04 a 0.54%) rispetto allo 0.51% del placebo (95% CI 0.22%-0.80%), con una differenza non significativa tra i gruppi ($p=0.22$). La riduzione del TAV nel gruppo rimonabant è stata pari a 2.2 mm³ (95% CI da -4.09 a -0.24) rispetto ad un aumento di 0.88 mm³ (95%CI da -1.03 a 2.79, $p=0.03$).

Nel gruppo rimonabant rispetto a placebo, all'analisi di sensibilità *post hoc*, il PAV è aumentato rispettivamente dello 0.25% (95%CI da -0.04% a 0.55%) e dello 0.57% (95% CI 0.29-0.84) con una differenza non statisticamente significativa ($p=0.13$). Il TAV si è ridotto di 1.95 mm³ (95% CI: da -3.8 a -0.10), nel gruppo rimonabant mentre è aumentato di 1.19 mm³ (95%CI: da -0.73 a 3.12; $p=0.2$) nel gruppo placebo.

Nei pazienti trattati con rimonabant è stata osservata una maggiore riduzione di peso corporeo (4.3 kg; 95% CI: da -5.1 a -3.5) rispetto a placebo (0.5 kg; 95%CI: da -1.3 a -0.3) e una maggiore riduzione della circonferenza vita (4.5 cm; 95%CI: da -5.4 a -3.7) rispetto a placebo (1.0 cm; 95%CI: da -1.9 a -0.2; $p < 0.001$ per entrambi i confronti).

Per quanto riguarda il quadro lipidico, rispetto a placebo è stata osservata una differenza statisticamente significativa a favore del farmaco sia in termini di aumento del c-HDL sia di riduzione dei trigliceridi, $p < 0.001$.

I pazienti trattati con rimonabant, rispetto a placebo, hanno manifestato una riduzione maggiore della hsCRP (50.3% vs 30.9%) e un minore aumento dei livelli di emoglobina glicosilata (0.11% vs 0.40%) con una differenza statisticamente significativa per entrambi i confronti ($p < 0.001$).

Gli eventi avversi osservati più frequentemente durante il trattamento sono stati i disturbi psichiatrici (soprattutto ansia e depressione) verificatisi nel 43.4% dei trattati con rimonabant vs il

28.4% con placebo ($p < 0.001$). La differenza tra i due gruppi relativamente al tasso di eventi psichiatrici gravi (depressione maggiore, ideazione o tentativi di suicidio, suicidi portati a termine) non è risultata statisticamente significativa tra i due gruppi (4.7% con rimonabant vs 3,8% con placebo; $p=0.52$).

Gli eventi avversi gastrointestinali si sono verificati più frequentemente nel gruppo rimonabant rispetto a placebo (33.6% vs 17.8%; $p < 0.001$). La probabilità di abbandono dello studio a causa di eventi avversi è stata maggiore nel gruppo rimonabant rispetto a placebo (17.5% vs 31.7.5%; $p < 0.001$).

Tra i limiti dello studio va rilevata la stretta selezione della popolazione nella quale sono stati inclusi pazienti con almeno una stenosi coronarica identificata tramite angiografia. Questi pazienti potrebbero non essere rappresentativi della popolazione affetta da coronaropatia. L'ecografia vascolare è una misura di progressione di malattia per la quale esistono dati limitati nella capacità di predire esiti clinici. Infine la durata dello studio (18 mesi) potrebbe non essere sufficiente a valutare il profilo di efficacia di rimonabant nel confronto con placebo.

Lo studio STRADIVARIUS ha fallito nel tentativo di dimostrare un effetto significativo di rimonabant nella progressione dell'end point primario (PAV) ma ha dimostrato un effetto favorevole sull'end point secondario (TAV). Per stabilire definitivamente se rimonabant sia utile nel trattamento della malattia coronarica sono necessari ulteriori studi.

Eventi avversi psichiatrici gravi quali depressione maggiore, ideazione e tentativo di suicidio o suicidio compiuto rappresentano eventi relativamente non comuni durante la terapia con rimonabant, la cui incidenza è risultata simile a placebo (4,7% vs 3,8%). Nel valutare questo dato è necessario considerare che obesità e riduzione del peso corporeo sono eventi associati di per sé ad un aumento dell'incidenza di depressione. Nonostante questo, i risultati dello studio confermano che la terapia con rimonabant è associata ad un incremento dell'incidenza di sintomi psichiatrici.

Secondo gli autori, i risultati ottenuti nello STRADIVARIUS suggeriscono che il trattamento dell'obesità addominale con antagonisti del recettore CB1 dei cannabinoidi continua a rappresentare una strategia terapeutica promettente per la cura delle malattie coronariche.

L'editoriale di accompagnamento ha commentato i risultati ottenuti in questo e in altri studi su rimonabant.

Lo studio STRADIVARIUS ha confermato che i pazienti randomizzati a ricevere rimonabant hanno manifestato una notevole perdita di peso, un miglioramento del profilo lipidico, dei livelli di emoglobina glicosilata e di hsCRP rispetto a placebo. Tuttavia non sono state osservate differenze significative nella variazione di volume percentuale dell'ateroma (end point primario di efficacia). Nonostante questo risultato negativo altri aspetti di questo studio meritano attenzione.

Per prima cosa, risultati contrastanti sull'efficacia arrivano dalla valutazione di end point secondari (variazione del volume totale normalizzato dell'ateroma), nei quali è stata osservata una superiorità significativamente modesta di rimonabant rispetto a placebo. Questo induce gli autori a concludere che il trattamento con rimonabant continua ad essere promettente nel trattamento dell'aterosclerosi coronarica. Secondo gli autori dell'editoriale, invece, se una speranza rimane, è comunque debole.

Inoltre, è necessaria cautela nella valutazione dei risultati dell'ecografia intravascolare come marker surrogato di esito. I risultati dell'ecografia intravascolare sono già stati correlati in maniera definitiva con un'incidenza minore della mortalità o del rischio di infarto del miocardio. Le stesse caratteristiche cliniche osservate con l'ecografia intravascolare nello studio STRADIVARIUS (nessuna differenza significativa nella variazione del volume percentuale dell'ateroma, ma un modesto miglioramento nel volume totale normalizzato dell'ateroma), rispecchiano molto da vicino quelle osservate negli studi su torcetrapib, inibitore della proteina di trasferimento dell'estere colesterilico, associato ad un peggioramento degli esiti del paziente (*Nissen Se et al. N Engl J Med 2007; 356: 1304-16*) il cui sviluppo clinico è stato interrotto.

Tra i risultati più rilevanti dello studio è importante sottolineare l'allarmante elevata incidenza di eventi avversi psichiatrici, quali depressione e ansia, (>1 paziente/7) registrati nel gruppo rimonabant rispetto a placebo (43,4% vs 28,4%). Questa incidenza è superiore a quella attesa per il farmaco sulla base di studi precedenti e può essere attribuita al fatto che lo studio ha incluso anche pazienti con storia di disturbi psichiatrici. Questa mancata restrizione permette di prevedere quello che succederà nella pratica clinica e rappresenta un punto di forza dello studio. I ricercatori dello studio STRADIVARIUS dovrebbero farsi carico di un'analisi più approfondita degli eventi psichiatrici osservati per una loro migliore caratterizzazione.

Gli autori dello studio STRADIVARIUS, tuttavia, sostengono inoltre che la maggiore frequenza di depressione e ansia nei pazienti trattati con rimonabant non si traduce in un maggior rischio di eventi avversi psichiatrici gravi, quali suicidio. Questa interpretazione deve essere valutata con cautela, soprattutto perché lo studio non ha un disegno caratterizzato da una potenza statistica e metodologica sufficiente per rilevare questo tipo di eventi. Particolarmente preoccupante in questo senso è un'analisi condotta dall'FDA su tutti gli studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia di rimonabant. Questa analisi ha suggerito che una dose di 20 mg/die di farmaco (come quella utilizzata nello studio STRADIVARIUS) è associata ad un aumento di 2 volte del rischio di suicidio (OR 2.0; 95%CI: 1.2-3.4).

In conclusione, in attesa dei risultati di un altro grande studio sul farmaco (il trial CRESCENDO), i potenziali benefici del trattamento con rimonabant sono attualmente superati dai rischi legati allo sviluppo di ansia e depressione. L'ultima speranza per il farmaco risiede nella dimostrazione di una sua efficacia nella riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari. Anche in questo caso sarà comunque necessario monitorare la qualità di vita dei pazienti, un esito non meno importante della sopravvivenza.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Sanofi-Aventis, produttore di rimonabant. Molti degli autori dichiarano potenziali conflitti di interesse.

* In Italia, rimonabant (Acomplia[®], ATC A08AX01) ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio con determinazione AIFA in vigore dall'11 Aprile 2008. Il farmaco, non ancora disponibile in commercio, è stato classificato in fascia C ed il regime di fornitura prevede la presentazione della ricetta medica non ripetibile (RNR).

Riferimenti bibliografici

Nissen SE et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease. The STRADIVARIUS randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1547-60.
Rumsfeld JS, Nallamothu BK. The hope and fear of rimonabant. JAMA 2008; 299: 1601-2.

Trattamento dell'ipertensione arteriosa in pazienti ≥80 anni: studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

La riduzione dell'ipertensione arteriosa si è dimostrata efficace nella prevenzione dello stroke e di altri eventi cardiovascolari, tra cui anche l'insufficienza cardiaca, ma se tutto ciò possa essere esteso anche a soggetti di età ≥80 anni rimane una questione ancora aperta. Studi epidemiologici condotti su una popolazione di tale fascia di età, avevano infatti dimostrato una correlazione inversamente proporzionale tra pressione arteriosa e mortalità. Questo dato può riflettere sia un aumento dei rischi associati all'impiego di farmaci antipertensivi, sia condizioni spesso correlate ad una riduzione della pressione, quali cancro, demenza, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca.

Una metanalisi (*Lancet* 1999; 353: 793-6) di tutti i dati relativi alla terapia antipertensiva in soggetti di tale età, ha suggerito che gli effetti benefici, come la riduzione del 36% del rischio di stroke, potevano essere controbilanciati dai possibili eventi avversi, determinando un aumento del 14% della mortalità da tutte le cause (p=0,05). I risultati preliminari (*Bulpitt CJ et al. J Hypertens* 2003;

21: 2409-17) dello studio qui descritto, Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), hanno confermato le evidenze rilevate dalla metanalisi.

Lo studio HYVET, si colloca proprio in questa prospettiva con l'obiettivo di dimostrare i benefici e i rischi del trattamento farmacologico antipertensivo in pazienti ≥ 80 anni.

L'HYVET, RCT in doppio cieco versus placebo, effettuato in 195 centri in Europa Occidentale e Orientale, Cina, Australia e Nord d'Africa, ha coinvolto soggetti di età ≥ 80 anni con ipertensione arteriosa persistente (pressione sistolica 160 mmHg).

I criteri di esclusione erano: controindicazioni all'uso dei farmaci del trial, ipertensione accelerata o secondaria, stroke emorragico nei 6 mesi precedenti, insufficienza cardiaca che richiedeva farmaci antipertensivi, valori di creatinemia di 1.7 mg/dl e di potassiemia < 3.5 mmol/L o > 5.5 mmol/L, gotta, diagnosi di demenza e necessità di assistenza infermieristica.

I pazienti reclutati sono stati sottoposti ad un periodo di wash out di 2 mesi, durante il quale hanno interrotto la terapia antipertensiva in atto, sostituendola con l'assunzione di placebo, e sono stati sottoposti a due visite, a distanza di un mese, per la rilevazione dei valori di pressione arteriosa dopo essere rimasti seduti per 5 minuti; dalla terza visita in poi le 2 misurazioni della pressione arteriosa sono state effettuate dopo 2 minuti in posizione eretta.

Criteri per la randomizzazione erano un valore medio di pressione sistolica, ottenuto dalle 4 misurazioni della seconda e della terza visita in posizione seduta, tra 160 e 199 mmHg ed una pressione diastolica tra 90 e 109 mmHg. I pazienti con tali valori sono stati quindi randomizzati alla terapia con indapamide (alla dose di 1.5 mg) o a placebo, con la possibilità di associare perindopril (2 o 4 mg) o placebo nel caso in cui ad ogni visita di controllo si valutasse un mancato raggiungimento dei target pressori (< 150 mmHg per la pressione sistolica e < 80 mmHg per la diastolica).

L'impiego di altri antipertensivi per più di 3 mesi comportava l'uscita del paziente dalla fase in doppio cieco con l'opportunità di entrare nella fase in aperto. Una pressione sistolica ≥ 220 mmHg o valori diastolici ≥ 110 mmHg, nonostante l'assunzione delle dosi massime consentite, comportava l'interruzione dello studio.

L'end point primario era lo stroke fatale o non fatale, mentre quelli secondari includevano la mortalità da tutte le cause, da cause cardiovascolari, cardiache e per stroke.

Dei 4761 soggetti reclutati per la fase iniziale di wash out, 3845 sono stati effettivamente randomizzati al trattamento attivo (n=1933) o a placebo (n=1912). Le caratteristiche cliniche al basale erano simili nei due gruppi: età tra 81.2 e 85.3 anni, per la maggior parte di sesso femminile (60%), con storia di patologie cardiovascolari e di diabete, rispettivamente dell'11.8% e del 6.9%, e a conoscenza della propria condizione di ipertensione arteriosa in più del 90% dei casi, in un terzo dei quali la patologia non era stata precedentemente trattata.

La durata mediana del follow-up è stata di 1.8 anni (media di 2.1 anni); al termine del trial 1882 pazienti sono rimasti nella fase in doppio cieco e 220 sono entrati in quella in aperto.

A 2 anni sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- Rispetto al placebo il trattamento antipertensivo ha mostrato una differenza nei valori pressori misurati in posizione seduta pari a 15.0/6.1 mmHg. Il 25.8% dei soggetti ha assunto indapamide da sola, il 23.9% indapamide + perindopril 2 mg, il 49.5% indapamide + perindopril 4 mg.
- Per quanto riguarda l'end point primario, a fronte di 51 eventi nel gruppo in trattamento attivo e 69 con placebo, la riduzione del rischio di stroke con la terapia antipertensiva è stata del 30% (CI 95% da -1 a 51, $p=0,06$), il che corrisponde alla prevenzione di 11 stroke su 1000 trattati per 2 anni o 1 stroke su 94 trattati per 2 anni.
- Per quanto riguarda gli end point secondari, nel gruppo in trattamento attivo si sono evidenziate una riduzione del tasso di mortalità per qualsiasi causa del 21%, di stroke fatale del 39%, di

morte per cause cardiovascolari del 23%, di insufficienza cardiaca fatale o non fatale del 64% e di altri eventi cardiovascolari del 34%. La mortalità per cause cardiache non ha subito una riduzione significativa nel gruppo in trattamento attivo.

- Per quanta riguarda gli eventi avversi gravi, se ne sono verificati 448 nel gruppo con placebo e 358 nel gruppo in terapia attiva ($p=0.001$); solo 5 di essi sono stati attribuiti ai farmaci del trial.

Alla luce dei risultati sopra esposti, gli autori concludono che la terapia antipertensiva con indapamide associata o meno a perindopril, in soggetti ottantenni o più anziani, è in grado di ridurre il rischio di morte da stroke, così come evidenziato in altri due studi (tra cui l'HYVET pilot study), ma a ciò si aggiunge sorprendentemente anche una riduzione della mortalità da tutte le cause, esito nuovo ed inaspettato.

A tal proposito, anche l'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea che lo studio HYVET ha riempito un vuoto nel campo dell'ipertensione arteriosa precedentemente mai esplorato da altri studi e che le prossime linee guida dovranno tener conto che anche l'ipertensione arteriosa del soggetto anziano over 80 deve essere trattata per i concreti benefici che ne possono conseguire in termini sia di sicurezza della terapia che di riduzione della mortalità per stroke e da tutte le cause.

Lo studio HYVET, valutando il profilo rischio/beneficio di una terapia antipertensiva con indapamide associata o meno a perindopril, in soggetti ipertesi ≥ 80 anni, ha dimostrato che anche pazienti ultraottantenni possono trarre beneficio dalla riduzione dell'ipertensione arteriosa in termini di riduzione della mortalità sia per stroke che da tutte le cause.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche; uno degli sponsor è "The Institut de Recherches Internationales Servier".

Riferimenti bibliografici

Beckett NS et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008; 358: 10.1056/NEJMoa0801369.

Kostis JB. Treating Hypertension in the Very Old. N Engl J Med 2008; 358: 10.1056/NEJMe0801709.

Interruzione e modifiche della terapia antipertensiva in pazienti trattati per la prima volta: uno studio italiano population-based

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Studi condotti in diversi Paesi hanno evidenziato che i pazienti ipertesi la cui pressione è efficacemente controllata dal trattamento antipertensivo rappresentano solo una limitata percentuale. Ciò è dovuto soprattutto all'interruzione della terapia dovuta a scarsa compliance o all'utilizzo di monoterapie che spesso non riducono in modo efficace i valori pressori.

Per valutare l'incidenza di interruzione o di modifiche del trattamento antipertensivo e per individuare quali siano le cause, è stato condotto uno studio su un'ampia coorte di pazienti della Lombardia, una regione che comprende il 16% di tutta la popolazione italiana, in cui sono state raccolte in database le informazioni relative a 9 milioni di residenti nell'arco di circa 10 anni.

La coorte comprendeva 445.356 pazienti (età 40-80 anni) che hanno ricevuto la prima prescrizione di un singolo antipertensivo durante il periodo 1999-2002. Nel 53,2% dei casi si trattava di donne. Il 32,5% dei pazienti era in trattamento con ACE-inibitori, il 9% con sartani, il 17,7% con calcio-antagonisti, il 19,7% con diuretici, mentre il 30 con alfa-bloccanti e il 18,1% con beta-bloccanti.

L'*interruzione* è stata definita come "l'assenza di prescrizioni di antipertensivi per un periodo di 90 giorni dall'ultima prescrizione". Se durante lo stesso periodo veniva aggiunto o sostituito un farmaco di una classe differente alla prescrizione iniziale, la modifica del trattamento era considerata rispettivamente come *combinazione* o *switch*.

Sono stati esclusi i pazienti che avevano ricevuto nei due anni precedenti una o più prescrizioni di farmaci antipertensivi, quelli che avevano ricevuto soltanto una prescrizione di antipertensivi durante il primo anno dalla data indice (intesa come la data della prima dispensazione di un farmaco antipertensivo), per la comparsa di effetti collaterali o perchè non si sono presentati alla seconda visita medica e i pazienti in politerapia.

La percentuale di pazienti che ha interrotto la terapia antipertensiva era pari al 33% dopo 6 mesi, al 41% dopo 1 anno e al 50% dopo 5 anni dal trattamento iniziale. Tali risultati confermano quelli di studi precedenti che indicano che il trattamento antipertensivo iniziale con un solo farmaco viene spesso abbandonato pochi mesi dopo la sua dispensazione e che l'interruzione della terapia continua per anni.

Rispetto a studi precedenti, in questo lavoro i dati provengono da una coorte molto ampia e costituita da una popolazione generale non selezionata.

Come evidenziato in studi precedenti, anche in questo caso è stato osservato che l'interruzione del trattamento differisce tra le varie classi di antipertensivi. Infatti, rispetto ai pazienti che iniziavano un trattamento con ACE-inibitori, l'incidenza di interruzione era inferiore tra i soggetti che ricevevano sartani con un hazard ratio di 0,92 (CI 95% 0,90-0,94), mentre risultava maggiore nei pazienti che iniziavano una terapia con altri farmaci, soprattutto beta-bloccanti (HR 1,64; CI 95% 1,62-1,67) e diuretici (HR 1,83; CI 95% 1,81-1,85).

La percentuale di pazienti in cui la monoterapia è stata modificata in terapia combinata era pari al 14% dopo 6 mesi, 18% dopo 1 anno e 25% dopo 5 anni dal trattamento iniziale. Risultati simili sono stati osservati nei pazienti che hanno cambiato terapia antipertensiva, passando da un farmaco ad un altro (incidenza cumulativa di *switching* pari a 15% dopo 6 mesi, 17% dopo 1 anno e 19% dopo 5 anni dal trattamento iniziale).

Dal momento che la monoterapia spesso non è sufficiente per il controllo della pressione, si rende necessaria una terapia combinata. In particolare, è stato osservato che in confronto agli ACE-inibitori, i pazienti inizialmente trattati con le classi terapeutiche su menzionate avevano una minore probabilità di aggiungere un nuovo farmaco e di contro (tranne i beta-bloccanti) una maggiore probabilità di sostituire il farmaco iniziale con un altro.

Lo studio, comunque, come rilevato dagli autori stessi, presenta parecchi limiti. È possibile che i pazienti siano stati classificati in modo sbagliato per errore di codifica terapeutica. Inoltre non erano disponibili informazioni sulla diagnosi, per cui i soggetti potevano essere affetti da patologie diverse dall'ipertensione ma che richiedono comunque un trattamento antipertensivo. Inoltre, mancano alcuni dati clinici importanti, come la severità dell'ipertensione, le complicanze e le patologie concomitanti, che potevano spiegare meglio alcuni risultati.

Nella popolazione generale della Lombardia, l'interruzione del trattamento antipertensivo rappresenta un fenomeno comune, mentre il passaggio ad un altro farmaco o ad un trattamento combinato si verifica in misura minore.

I farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina sono meno associati ad interruzione della terapia.

Riferimento bibliografico

Corrao G et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819-24.

Fattori predittivi dell'autorizzazione dei farmaci orfani in Europa

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Sia in Europa che in USA, più 55 milioni di soggetti soffrono di una malattia rara. Esistono circa 5000-7000 malattie rare, e ogni anno sono descritte circa 250 nuove patologie. Ciò è in parte dovuto al continuo miglioramento delle conoscenze sulla biologia e sulla genetica di queste patologie, tuttavia, per molte di esse non sono disponibili trattamenti terapeutici.

I costi elevati ed i rischi per lo sviluppo di farmaci insieme alle difficoltà di condurre studi clinici su piccole popolazioni e le ridotte dimensioni del mercato, scoraggiano l'industria farmaceutica a produrre farmaci per le malattie rare.

Incentivare la disponibilità di questi farmaci ai pazienti che soffrono di una malattia rara è quindi un importante problema di sanità pubblica.

Seguendo il successo dell'Orphan Drug Act negli USA, l'Unione Europea (UE) ha introdotto il regolamento sui medicinali orfani nell'aprile 2000. I due sistemi hanno molti aspetti in comune, anche se esistono alcune differenze. Negli Stati Uniti, i farmaci indicati per un massimo di 200.000 pazienti (pari a 7 pazienti/10.000 abitanti) sono eleggibili come farmaci orfani. Nell'UE, la designazione di farmaco orfano è attribuita dalla Commissione Europea e viene stabilita se il prodotto è destinato alla diagnosi, prevenzione o trattamento di una condizione a rischio per la vita o cronicamente disabilitante che colpisce <5 su 10.000 pazienti. Inoltre, lo sponsor deve dimostrare che non esiste alcuna opzione diagnostica, terapeutica o profilattica soddisfacente o, nel caso in cui esista, che il nuovo prodotto avrà effetti benefici significativi per i soggetti colpiti dalla malattia rara.

Un recente studio italiano (Joppi R, Bertelè V, Garattini S. *Orphan drug development is progressing too slowly. Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 355-60) ha segnalato che nel mese di aprile 2004, solo il 7,1% dei potenziali farmaci designati come orfani sono stati approvati per la commercializzazione.

Quindi, cosa determina il successo dello sviluppo di un farmaco orfano e della sua autorizzazione all'immissione in commercio? In altre parole, che cosa permette ad un farmaco di essere autorizzato come orfano?

L'obiettivo di questo studio è stato quello di individuare i fattori predittivi di successo nell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci orfani nell'Unione Europea. La metodologia seguita è stata la seguente:

Selezione di medicinali candidati come orfani: è stata costituita una coorte di 386 farmaci orfani o possibili candidati, seguita dall'entrata in vigore del regolamento europeo (aprile 2000). Successivamente, sono stati arruolati tutti i medicinali orfani autorizzati all'immissione in commercio dalla Commissione Europea fino al 1 ottobre 2006 e sono stati confrontati con un sottogruppo di farmaci designati, ma non ancora autorizzati come orfani.

Al fine di evitare possibili distorsioni a causa delle differenze in termini di correlazione temporale sulla probabilità di ottenere l'autorizzazione, per ciascun prodotto autorizzato è stato selezionato un campione casuale di un massimo di due prodotti designati nello stesso periodo di tempo (da 120 giorni prima a 120 giorni dopo). I farmaci orfani autorizzati per più indicazioni (imatinib, sunitinib e dasatinib) sono stati valutati insieme ad un massimo di due farmaci orfani per ciascuna indicazione non autorizzata.

Raccolta dei dati: sono state raccolte le informazioni relative a ciascun prodotto, indicazione e sponsor.

Analisi dei dati: le caratteristiche dei farmaci orfani approvati o meno, sono state comparate utilizzando l'analisi univariata. L'Odds Ratio e l'intervallo di confidenza al 95% è stato calcolato per ogni caratteristica nelle tre categorie (indicazione, prodotto, sponsor).

L'outcome è stato definito come l'autorizzazione alla commercializzazione durante il periodo di studio (aprile 2000-ottobre 2006). Per verificare se le diverse caratteristiche erano correlate reciprocamente è stata utilizzata l'analisi multivariata.

Nel periodo di riferimento, 31 medicinali orfani hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. Su 36 indicazioni approvate per farmaci orfani, un prodotto (imatinib) è stato autorizzato per quattro indicazioni e altri due (sunitinib e dasatinib) sono stati autorizzati per due indicazioni. Il totale dei 60 prodotti designati a diventare orfani, ma non ancora autorizzati, sono stati selezionati in maniera random come controlli.

Dei 31 prodotti autorizzati, la maggior parte (58,3%) è stata designata nei primi 2 anni successivi all'entrata in vigore del regolamento europeo sui medicinali orfani (2000-2001). Dodici sono stati approvati in circostanze eccezionali, e uno (sunitinib) ha ottenuto l'approvazione condizionata. Sette (22,6%) hanno ricevuto delle forme di consulenza da parte dell'EMA per la stesura del protocollo. Dei 60 medicinali non autorizzati ma designati, almeno 43 (71,7%) erano ancora in fase di sviluppo nel mese di ottobre 2006; di questi, per uno era già stata depositata la domanda di autorizzazione e un altro era stato autorizzato dal novembre 2006. Lo sviluppo di sei prodotti è stato bloccato o era in attesa. Per 11 prodotti non sono stati disponibili dati recenti sullo sviluppo.

La maggior parte dei prodotti (44,4%) apparteneva alla categoria degli oncologici e immunomodulanti (ATC L) o dei farmaci gastrointestinali e per il metabolismo (ATC A; 25%). Inoltre, nella maggior parte dei casi (66,7%) sono stati autorizzati farmaci destinati a malattie con una prevalenza <1/10.000.

Dall'analisi multivariata emergono due variabili indipendenti predittive del successo per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e cioè l'esperienza dello sponsor che aveva già ottenuto in passato l'autorizzazione per altri medicinali orfani (OR 17,3, 95% CI 5,6-53,1) e il tipo di prodotto.

A tal proposito si colloca la tendenza verso l'associazione (OR 3,9, 95% CI 0,9-16,6) per i prodotti di sintesi già esistenti rispetto a quelli biotecnologici, mentre non è stata osservata nessuna associazione per le molecole sintetiche innovative rispetto ai prodotti biotecnologici (OR 1,9; 95% CI 0,5-7,7).

Lo studio ha dimostrato che l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano è fortemente correlata a due variabili indipendenti che consistono nell'esperienza di un'industria nello sviluppo di medicinali orfani e nel tipo di prodotto in sviluppo.

L'EMA investe diversi incentivi per sostenere le imprese a sviluppare farmaci orfani, anche se l'industria dovrebbe "crescere" e acquisire esperienza sulle specifiche peculiarità nel processo di sviluppo dei farmaci orfani.

Le differenze tra il numero di autorizzazioni di farmaci orfani europei rispetto a quelli degli Stati Uniti d'America possono quindi essere meglio spiegate con la maturità dell'industria farmaceutica e biotecnologica degli USA rispetto a quella europea. In aggiunta a questo fattore, altre caratteristiche relative alla qualità, la sicurezza e l'efficacia di un potenziale farmaco orfano giocano un ruolo importante, soprattutto per ciò che riguarda la possibilità dello sponsor di dimostrare le evidenze cliniche del farmaco orfano in fase di sviluppo. Ulteriori ricerche dovrebbero essere indirizzate verso lo studio della qualità del programma di sviluppo clinico di questi medicinali orfani che non raggiungono lo stato di approvazione.

Riferimento bibliografico

Harald E et al. Predictors of orphan drug approval in the European Union. Eur J Clin Pharmacol 2008 64: 545-52.

**Mepolizumab per il trattamento di pazienti con sindrome ipereosinofila
(Mepolizumab Hypereosinophilic Syndrome –HES- Study Group)**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'obiettivo del trattamento della sindrome ipereosinofila (termine che raggruppa patologie eterogenee caratterizzate da eosinofilia ematica persistente, >1500 cellule/ μL per ≥ 6 mesi, e danno d'organo ad essa correlato, senza infezione da parassiti o altra causa identificabile) è la riduzione a lungo termine degli eosinofili nel sangue e nei tessuti, così da prevenire il danno d'organo ed eventi tromboembolici. Ad eccezione della variante mieloproliferativa (associata al gene di fusione FIP1L1-PDGFR α) per la quale l'imatinib mesilato costituisce la prima linea di trattamento, l'approccio terapeutico è non-specifico e basato sull'uso di corticosteroidi, idrossiurea e interferone- α , sebbene di scarsa efficacia e con considerevoli eventi avversi.

L'interleuchina-5 (IL-5), per il suo ruolo nella patogenesi di alcuni fenotipi della sindrome ipereosinofila e per i suoi effetti sulla maturazione, differenziazione, mobilitazione, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili, costituisce un target farmacologico.

Il *Mepolizumab HES Study Group* ha condotto, tra marzo 2004 e marzo 2006, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico (26 centri in USA, Canada, Belgio, Francia, Germania, Italia, Svizzera, Australia), per valutare, in pazienti FIP1L1-PDGFR α negativi che richiedono l'uso di corticosteroidi, la capacità del mepolizumab (*) di ridurre il consumo di corticosteroidi ("*sparing effect*") e di mantenere un quadro clinico stabile.

107 pazienti, 18-85 anni, durata media della malattia >5 anni, caratteristiche demografiche ed anamnestiche omogenee, sono stati sottoposti ad un periodo di *run-in* fino a 6 settimane, durante il quale è stato somministrato solo prednisone, 20-60 mg/die (o una dose equivalente di metilprednisolone, prednisolone, triamcinolone) per almeno 1 settimana, così da raggiungere un quadro clinico stabile (nessun segno clinico nuovo o di peggioramento e conta degli eosinofili <1000 cellule/ μL). Gli 85 pazienti che lo hanno raggiunto sono stati randomizzati, a ricevere mepolizumab (750 mg/ev; n=43) o placebo (n=42) ogni 4 settimane per un periodo di 36 settimane (ultima infusione: settimana 32) e sono stati stratificati in base alla dose giornaliera di prednisone (≤ 30 mg o >30 mg) all'inizio dello studio. La dose di prednisone è stata successivamente diminuita a partire dalla settimana 1, secondo un algoritmo basato su dati clinici e conta degli eosinofili; l'ultima dose di corticosteroide è stata somministrata la settimana 32 e mantenuta fino alla 36.

I pazienti che hanno completato lo studio o che hanno ricevuto almeno 2 dosi di mepolizumab sono stati inclusi in un'estensione in aperto dello studio (n=78), ad oggi in atto, per valutarne la sicurezza e l'efficacia a lungo termine, e le modalità ottimali di dosaggio e di frequenza di somministrazione.

L'end point primario è stata la riduzione della dose di prednisone a 10 mg/die o meno (risposta clinicamente significativa) per almeno 8 settimane consecutive (risposta duratura). Inoltre, lo studio ha previsto diversi end point secondari, tra cui: una conta degli eosinofili $<600/\mu\text{L}$ per 8 settimane consecutive e il tempo per il fallimento terapeutico (numero di giorni richiesti per un peggioramento clinico che richieda un'altra terapia o un aumento del prednisone a >60 mg/die).

Lo studio è stato completato dall'84% dei pazienti con mepolizumab e dal 36% di quelli con placebo. L'84% dei pazienti con mepolizumab rispetto al 43% di quelli con placebo, ha raggiunto l'end point primario (HR 2,90; 95% CI 1,59-5,26; $p<0,001$) senza peggioramento clinico. Una conta degli eosinofili $<600/\mu\text{L}$ per 8 settimane consecutive è stata raggiunta dal 95% dei trattati con il farmaco, rispetto al 45% del braccio placebo (HR 3,53; 95% CI 1,94-6,45; $p<0,001$). Il fallimento terapeutico si è verificato nel 21% dei trattati con il farmaco e nel 69% dei trattati con placebo; il tempo medio di fallimento terapeutico è stato inferiore nel gruppo placebo rispetto a quello mepolizumab ($p<0,001$). L'analisi degli effetti del farmaco sui sintomi fisici e psicologici e lo stato di salute, valutati utilizzando *Medical Outcomes Study 12-items Short Form General Health Survey* (SF-12; versione 2) *physical and mental component summary scores* e la *Rotterdam Symptom Checklist*, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

Eventi avversi seri si sono manifestati in 7 pazienti trattati con mepolizumab (14 eventi, incluso 1 decesso; durata media di esposizione $6,7 \pm 1,9$ mesi) e in 5 pazienti che hanno ricevuto placebo (7 eventi, durata media di esposizione $4,3 \pm 2,6$ mesi), ma nessuno di questi è stato giudicato essere correlato al farmaco. Eventi avversi ritenuti dagli sperimentatori correlati al farmaco si sono manifestati nel 37% dei trattati con mepolizumab vs 29% con placebo.

In conclusione, il mepolizumab si è dimostrato efficace nel ridurre il dosaggio di corticosteroidi e, spesso, nel determinarne la sospensione, in pazienti con sindrome ipereosinofila e FIP1L1-PDGFR α negativi. Inoltre, lo studio dimostra che la somministrazione di anticorpi anti-IL-5 ha potenziali benefici clinici.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato in parte da GlaxoSmithKline.

Riferimento bibliografico

Rothenberg ME et al. Treatment of patients with hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med 2008; 358: 1215-28.

(*) Il Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IL-5, non commercializzato in Italia. L'EMA, il 29 luglio 2004, ha dato parere favorevole per la designazione di farmaco orfano per il trattamento della sindrome ipereosinofila.

L'editoriale di accompagnamento di Wechsler ME sottolinea che, nonostante il trattamento con il mepolizumab sembri rappresentare un avanzamento per i pazienti con sindrome ipereosinofila, rimangono numerosi interrogativi:

- per quanto tempo durano gli effetti di questo farmaco, e alla fine del trattamento si ha una ipereosinofilia *rebound*?
- qual è la dose ideale per ottenere una risposta sostenuta?
- è possibile identificare a priori i *responders* e i *non-responders*?
- in assenza di biomarker specifici, quali sono i candidati migliori per la terapia?
- il mepolizumab può avere un ruolo nel trattamento della sindrome ipereosinofila come terapia di prima linea al posto dei corticosteroidi?

L'editorialista, tuttavia, conclude che i risultati ottenuti da Rothenberg ME et al. portano nuova speranza ai molti pazienti con sindrome ipereosinofila refrattaria alle terapie convenzionali o che manifestano effetti collaterali a tali terapie.

Conflitto di interesse: Wechsler ME dichiara di avere ricevuto finanziamenti da varie aziende farmaceutiche tra cui GlaxoSmithKline.

Riferimento bibliografico

Wechsler ME Combating the eosinophil with anti-interleukin-5 therapy. N Engl J Med 2008; 358: 1293-94.

Contracezione ormonale in donne in età riproduttiva avanzata

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Molte donne in perimenopausa hanno alterazioni del ciclo mestruale e sintomi vasomotori. Inoltre, sebbene l'ovulazione spontanea continui fino alla menopausa, la fecondità declina man mano che si avvicina l'ultima mestruazione.

Il concepimento può avere conseguenze non positive nelle donne in età riproduttiva avanzata, rispetto a donne più giovani: negli Stati Uniti la mortalità associata alla gravidanza (morti/100.000 nati vivi) tra le donne ≥ 40 anni di età è 5 volte maggiore di quella delle donne tra 25 e 29 anni. Anche la comparsa di complicanze quali il diabete e l'ipertensione durante la gravidanza aumenta

con l'età della madre. Questi dati sottolineano l'importanza di una efficace contraccezione per le donne in età riproduttiva avanzata.

Questa rassegna esamina principalmente l'uso di associazioni contraccettive estro-progestiniche, in donne in età riproduttiva avanzata.

Efficacia contraccettiva

Le donne in età riproduttiva avanzata sono meno feconde e verosimilmente usano i contraccettivi correttamente. Ne consegue che esse presentano un tasso di fallimento contraccettivo minore rispetto a quelle più giovani.

Sicurezza

Tromboembolismo venoso

In donne che assumono associazioni contraccettive orali il rischio di tromboembolismo venoso aumenta nettamente dopo i 39 anni di età. Il rischio è quasi doppio tra le donne obese rispetto a quelle non obese. L'uso di contraccettivi orali contenenti dosi elevate di estrogeno è associato ad un rischio maggiore. Anche la componente progestinica può influenzare il rischio di tromboembolismo venoso: le formulazioni con desogestrel comportano un rischio che è circa il doppio di quelle con levonorgestrel o norgestimato. Donne con sindromi trombofiliche familiari hanno un rischio più elevato di tromboembolismo venoso.

Infarto del miocardio e stroke

Il fumo e l'ipertensione sono fattori di rischio sinergici con i contraccettivi orali per l'infarto del miocardio e lo *stroke*. Questi farmaci non dovrebbero essere usati in donne in età riproduttiva avanzata che siano fumatrici e/o ipertese. Sulla base dell'aumentato rischio di malattie cardiovascolari nel diabete, sia tra le donne in premenopausa che tra quelle in postmenopausa, è prudente limitare l'uso dei contraccettivi orali in donne diabetiche con <35 anni di età, non-ipertese e senza altre malattie vascolari o nefropatie. Alcuni dati, sebbene controversi, suggeriscono che donne con emicrania che usano contraccettivi orali sono a più alto rischio di *stroke*.

Cancro della mammella

La riconosciuta associazione tra l'esposizione di lunga durata ad estrogeni e cancro della mammella ha aumentato la preoccupazione per la contraccezione orale. Tuttavia, alcuni studi che hanno esaminato un elevato numero di soggetti non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro della mammella in donne che usano, o hanno utilizzato, contraccettivi orali anche per un lungo periodo (*Marchbanks et al. N. Engl J. Med 2002; 346: 2025-32; Gill et al. Cancer Causes Control 2006; 17: 1155-62; Hannaford et al, BMJ 2007; 335: 651; Wingo et al. Obstet. Gynecol 2007; 110: 793-800*). Inoltre, sebbene l'uso di contraccettivi orali preoccupi particolarmente le donne con rischio familiare di cancro della mammella, i dati disponibili non depongono per una controindicazione all'uso di estro-progestinici o di soli progestinici a fini contraccettivi in donne in età riproduttiva avanzata.

Benefici non-contraccettivi

Sanguinamento uterino irregolare e abbondante

L'uso di contraccettivi orali può ripristinare un sanguinamento uterino ciclico e prevedibile in donne in età riproduttiva avanzata con alterazioni del flusso ematico uterino. Inoltre, con l'uso di contraccettivi orali, sono state riportate significative riduzioni del flusso mestruale sia in donne con menorragia che in quelle con flusso normale.

Sintomi vasomotori

I sintomi vasomotori sono comuni in donne in perimenopausa. L'esperienza clinica suggerisce che l'uso di contraccettivi orali riduce i sintomi vasomotori in queste donne ma tale aspetto non è stato ben studiato. I sintomi vasomotori possono manifestarsi nei giorni di non esposizione agli ormoni nelle donne che usano formulazioni contraccettive con 21 compresse.

Condizione dello scheletro

La densità minerale ossea (DMO) diminuisce in donne in età riproduttiva avanzata. I dati di studi randomizzati indicano che l'uso di contraccettivi orali ne determina un incremento. Le informazioni relative al rischio di fratture sono controverse: sono stati riportati dati che indicano una riduzione del rischio in donne con storia di contraccezione orale o che hanno fatto uso di contraccettivi nella IV decade di vita, e dati negativi in donne in postmenopausa che erano state utilizzatrici di contraccettivi orali.

Cancro

Le donne che usano formulazioni contraccettive orali a basso contenuto di estrogeni hanno una riduzione di almeno il 50% del rischio di cancro epiteliale ovarico. Poiché l'incidenza di cancro ovarico aumenta con l'età, la protezione derivante dall'uso di contraccettivi orali potrebbe essere particolarmente rilevante per donne in età riproduttiva avanzata. L'uso di contraccettivi contenenti ≥ 30 μg di estrogeno è associata ad una riduzione di circa il 50% del rischio di cancro dell'endometrio, con una protezione maggiore per una più lunga esposizione al farmaco. La protezione sembra persistere per almeno 2 decenni dopo l'interruzione del contraccettivo. L'uso di medrossiprogesterone in forme *depot* comporta una riduzione dell'80% del rischio di cancro dell'endometrio. I contraccettivi orali sono stati associati ad una riduzione di circa il 20% del rischio di cancro colonrettale, riduzione che non sembra aumentare con la durata dell'uso: l'uso entro i 5 anni precedenti può essere associata ad una protezione maggiore rispetto ad un consumo più lontano nel tempo.

Aree d'incertezza

Le donne in età riproduttiva avanzata sono poco rappresentate negli studi sui contraccettivi orali e le informazioni sulla sicurezza e sui benefici non-contraccettivi di questi medicinali sono limitate in questa fascia di età. Sono anche carenti i dati sui benefici non-contraccettivi e sui rischi degli anelli contraccettivi vaginali, che rilasciano estrogeni e progestinici. Sebbene i dati farmacocinetici relativi ai cerotti contraccettivi indichino una maggiore esposizione agli estrogeni nei confronti dei contraccettivi orali e degli anelli vaginali, i risultati degli studi che confrontano il rischio di tromboembolismo venoso da cerotti o contraccettivi orali sono contrastanti.

Il momento ottimale per sospendere l'uso di contraccettivi orali in donne in età riproduttiva avanzata rimane incerta; misurare i livelli di FSH come mezzo per identificare donne in menopausa, che non necessitano di contraccezione, può essere ingannevole e non è raccomandato.

L'articolo, infine, riproduce una tabella che riporta le linee guida dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Entrambe le organizzazioni hanno definito linee guida, simili tra loro, sull'uso della contraccezione estro-progestinica in donne in età ≥ 35 anni in base ai fattori di rischio.

Tabella - Linee guida sull'uso di associazioni estro-progestiniche in donne con età ≥ 35 anni, in accordo ai fattori di rischio*

Fattore di rischio	Linee guida	
	ACOG	OMS
Obesità	La contraccezione con soli progestinici o intrauterina potrebbe essere più sicura rispetto a quella estro-progestinica [†]	I benefici di solito superano i rischi [‡]
Fumo	Dovrebbe essere usata una contraccezione con soli progestinici o	Rischi inaccettabili

	intrauterina [†]	
Iperensione	Dovrebbe essere usata una contraccezione con soli progestinici o intrauterina [†]	Rischi inaccettabili
Diabete	Dovrebbe essere usata una contraccezione con soli progestinici o intrauterina [†]	Rischi inaccettabili
Emicrania	Dovrebbe essere usata una contraccezione con soli progestinici o intrauterina [†]	Rischi inaccettabili
Nessuno dei precedenti	Donne sane non fumatrici che utilizzano senza problemi associazioni contraccettive possono continuare questo metodo fino a 50-55 anni, dopo aver considerato i rischi e i benefici	Per donne ≥40 anni, il rischio di malattie cardiovascolari aumenta con l'età e può aumentare anche con l'uso di contraccettivi ormonali combinati; in assenza di altre condizioni cliniche avverse, i contraccettivi ormonali combinati possono essere usati fino alla menopausa

* Le raccomandazioni sono state elaborate dall'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG practice bulletin. No. 73; *Obstet. Gynecol* 2006;107:1453-1472) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004)

[†] Questa categoria comprende i contraccettivi orali con solo progestinico, medrossiprogesterone depot, impianti contraccettivi, e a base di rame, e i dispositivi intrauterini che rilasciano progestinici.

[‡] L'obesità in donne ≥35 anni di età non è specificatamente considerata.

Riferimento bibliografico

Kaunitz AM. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *N Engl J Med* 2008; 358: 1262-70.

Efficacia degli antipsicotici nel primo episodio di schizofrenia e del disordine schizofreniforme: un RCT in aperto

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Gli antipsicotici di seconda generazione sono stati introdotti più di dieci anni fa per il trattamento della schizofrenia, ma la loro presunta superiorità rispetto a quelli di prima generazione è ancora in discussione.

Questo studio in aperto, randomizzato e controllato è stato disegnato per confrontare l'efficacia degli antipsicotici di seconda generazione rispetto a basse dosi di aloperidolo nel trattamento del primo episodio di schizofrenia.

Lo studio, multicentrico ad cura di EUFEST (European First-Episode Schizophrenia Trial - Study Group), ha valutato per la possibile inclusione 1047 pazienti con un'età compresa tra i 18 e i 40 anni tra il 23 dicembre 2002 e il 14 gennaio 2006 da 50 centri selezionati sulla base dell'esperienza nel trattamento del disturbo schizofrenico. Sul totale dei soggetti eleggibili, ne sono stati randomizzati 498.

I pazienti dovevano soddisfare i criteri diagnostici del DSM-IV per schizofrenia, disordine schizofreniforme o disordine schizoaffettivo. Sono stati esclusi dallo studio pazienti che avevano manifestato sintomi positivi da più di due anni, che avevano assunto farmaci antipsicotici per un periodo >due settimane nell'ultimo anno o per >6 settimane in qualunque periodo, soggetti con intolleranza ad uno dei farmaci in studio e con qualunque controindicazione all'utilizzo dei farmaci in studio.

Tra le 4 settimane precedenti e quella successiva alla randomizzazione sono stati raccolti i dati relativi alla psicopatologia (con la positive and negative Syndrome scale-PANSS), gravità della

malattia (clinical global impression-CGI), comportamento psicosociale (global assessment of functioning scale-GAF), depressione (Calgary depression scale for schizophrenia-CDSS), qualità di vita (Manchester short assessment of quality of life scale-MANSA), sintomi extrapiramidali (St Hans rating scale-SHRS) e disfunzioni sessuali (selected items from the Udvalg for Kliniske Undersogelser-UKU).

Sono stati inoltre raccolti dati relativi a peso, altezza e parametri di laboratorio (glicemia, colesterolo, HDL, LDL, insulinemia, trigliceridi, prolattina e ECG).

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei seguenti regimi terapeutici: aloperidolo 1-4 mg/die, amisulpride 200-800 mg/die, olanzapina 5-20 mg/die, quetiapina 200-750 mg/die, ziprasidone 40-160 mg/die. La dose massima di aloperidolo è stata fissata a 4 mg perché in studi precedenti è stato osservato che i pazienti al primo episodio di schizofrenia rispondono a basse dosi di farmaco e che dosaggi più elevati favorirebbero solo l'insorgenza di effetti collaterali senza l'aumento dell'effetto antipsicotico. Tutti i farmaci sono stati somministrati per via orale, al dosaggio stabilito dal medico. Il protocollo ammetteva l'impiego concomitante di stabilizzatori dell'umore, benzodiazepine, antidepressivi ed anticolinergici.

L'efficacia della terapia è stata valutata utilizzando le scale PANSS, CGI, GAF, CDSS, MANSA e dell'aderenza alla terapia. La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate attraverso l'analisi delle ospedalizzazioni, eventi avversi seri, SHRS, UKU, peso, dati di laboratorio, ECG, utilizzo concomitante di altri farmaci. I dati sono stati raccolti a 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 9 e 12 mesi.

La percentuale di soggetti che hanno interrotto il trattamento per qualunque causa è stata differente nei diversi gruppi ($p < 0.0001$) ed è stata sostanzialmente più bassa nei pazienti trattati con antipsicotici atipici piuttosto che con aloperidolo. Anche l'interruzione per scarsa efficacia si è differenziata tra i gruppi ($p < 0.0001$), con un rischio di interruzione inferiore con gli atipici rispetto all'aloiperidolo, sebbene non fosse significativa la differenza tra aloiperidolo e quetiapina.

Per quanto riguarda la tollerabilità, è risultata maggiore nei pazienti trattati con olanzapina e quetiapina rispetto ai trattati con aloiperidolo. Non ci sono state differenze significative tra i vari gruppi per l'interruzione per non aderenza alla terapia.

Durante il periodo di follow up, è stato riportato un decesso per suicidio; le percentuali di ospedalizzazione sono state del 7-23% senza differenze tra i gruppi. La percentuale più elevata di comparsa di acatisia è stata osservata nei pazienti trattati con aloiperidolo e ziprasidone. I pazienti con aloiperidolo o amisulpride hanno utilizzato farmaci anticolinergici ($p < 0.0001$) mentre i pazienti in terapia con olanzapina hanno necessitato in misura maggiore di antidepressivi ($p < 0.0001$). Molti pazienti con amisulpride hanno manifestato iperprolattinemia ($p = 0.017$). Segni di parkinsonismo sono stati più frequenti nel gruppo aloiperidolo, mentre l'aumento ponderale è stato più pronunciato nei pazienti con olanzapina rispetto ai trattati con aloiperidolo o ziprasidone.

Gli autori concludono che, sebbene l'elevata percentuale di proseguimento della terapia con antipsicotici di seconda generazione suggerisca che siano farmaci utilizzabili nel trattamento a lungo termine del primo episodio di schizofrenia, non si può concludere che questi farmaci siano realmente più efficaci rispetto all'aloiperidolo nel trattamento di questi pazienti.

Il commento di accompagnamento all'articolo ribadisce che la riduzione degli effetti collaterali neurologici, soprattutto la discinesia tardiva correlata ai farmaci di seconda generazione, segnalata anche in questo studio, non basta per giustificare l'elevata spesa per questi farmaci. Vi è inoltre da considerare che questo beneficio viene controbilanciato dall'aumento ponderale e dal rischio metabolico correlati alla somministrazione di antipsicotici atipici.

Riferimenti bibliografici

Kahn RS et al. for the EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371:1085-97.

Robert A Rosenheck RA. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. Lancet 2008; 371: 1048-9.

Analisi di costo-utilità di abatacept nell'artrite reumatoide in Italia

A cura della Dott.ssa Patrizia Berto

Le terapie attualmente disponibili in Italia nella cura dell'Artrite Reumatoide (AR) hanno come obiettivo colpire l'infiammazione generata dall'attivazione del sistema immunitario utilizzando agenti modificatori di effetto (DMARD) come il metotressato (MTX) o gli agenti biologici, che inibiscono la citochina proinfiammatoria quale il fattore di necrosi tumorale (TNF- α). Nonostante l'efficacia degli anti-TNF- α , una percentuale elevata di pazienti non hanno risposta, mentre in alcuni casi i miglioramenti raggiunti con il passare del tempo vanno riducendosi; inoltre una quota di pazienti sviluppa tossicità, mentre altri sviluppano anticorpi verso gli stessi farmaci anti-TNF.

Il farmaco studiato in questo lavoro farmaco-economico è abatacept (*) che, in combinazione con MTX è, indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva, da moderata a grave in pazienti adulti con risposta insufficiente o intolleranza ad altri DMARD (incluso almeno un TNF-inibitore). La terapia con abatacept è stata confrontata con un mix di altri anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab), rappresentativa della realtà italiana (stimato tramite i dati di mercato IMS).

Per produrre l'analisi costo-utilità, ovvero un costo per QALY (anno di vita pesato per la qualità) sono stati considerati, all'interno di un modello matematico-economico, i costi diretti (costo di farmaci, diagnostica, fisioterapia, ricoveri, day hospital, riabilitazione, trasporti, assistenza domestica, ausili) e l'efficacia intesa come progressione del punteggio HAQ (Health Assessment Questionnaire), che rappresentava l'end point primario dello studio ATTAIN (Genovese M et al. N Engl J Med 2005; 353: 1114-23, dal quale sono stati appunto derivati i dati di efficacia per abatacept). Il modello si focalizza sulla progressione del punteggio HAQ nel tempo e associa a tali punteggi una misura di utilità.

L'analisi suggerisce che, con un orizzonte temporale di 20 anni, la terapia con abatacept permette in termini di efficacia di guadagnare 0,3185 anni di vita, che si traduce in 1,19 QALY guadagnati per paziente con un costo incrementale pari a € 21.996 (abatacept € 96.518 vs altri biologici € 74.522). Il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) è pari a € 18.567 per QALY guadagnato.

Gli autori concludono che in Italia, la terapia con abatacept è costo-efficace rispetto ad anti-TNF, in pazienti con AR attiva, da moderata a grave e con insufficiente risposta o intolleranza agli anti-TNF.

(*) In Italia abatacept (ATC L04AA24) è in classe H OSP 2.

Conflitto di interesse: il lavoro è stato realizzato grazie al contributo della ditta produttrice di abatacept, Bristol Myers Squibb.

Riferimento bibliografico

de Portu S et al. Analisi di costo-utilità di abatacept nell'artrite reumatoide in Italia. Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9: 19-26.

I genotipi dell'apolipoproteina E sono associati all'effetto ipolipidemizzante del trattamento con statine in pazienti diabetici: studio Go-DARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland)

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Le statine sono i farmaci maggiormente prescritti per la riduzione del colesterolo, tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari; la frequente coesistenza tra dislipidemie e diabete può contribuire ad aumentare ulteriormente il rischio.

Sono state però osservate marcate variazioni interindividuali nella risposta a questi farmaci: circa un terzo dei pazienti non raggiunge gli obiettivi del trattamento. Evidenze crescenti sottolineano come le variazioni genetiche che influenzano la farmacocinetica e la farmacodinamica delle statine possono essere responsabili delle variazioni interindividuali. Ad oggi, il genotipo dell'apolipoproteina E (APOE) è ritenuto il maggior determinante genetico per la risposta alle statine ed è stato ampiamente studiato.

Dei tre alleli comuni (E2, E3, e E4), gli E4 sono stati associati con una minor riduzione del colesterolo LDL in seguito a terapia con statine, gli E2 con una maggiore nel confronto con gli E3. Gli autori si propongono di studiare l'associazione tra il genotipo APOE e la risposta alle statine in un'ampia popolazione di pazienti diabetici in Tayside, Scozia.

Si tratta di uno studio osservazionale longitudinale, in cui sono stati arruolati 1383 pazienti in terapia con statine tra il 1 gennaio 1990 e il 31 dicembre 2006, identificati dal database Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland (Go-DARTS), sottostudio di DARTS, condotto presso l'Health Informatics Centre, University of Dundee. I dati raccolti includono informazioni su assistenza in un centro diabetologico ospedaliero, prescrizioni di farmaci per il diabete, dimissione ospedaliera, screening oculistico, emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), glicemia. I dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche provengono da un database che contiene informazioni relative alle prescrizioni dispensate dopo il 1 gennaio 1990. Tutti i pazienti erano di etnia caucasica.

La risposta alle statine è stata definita sia come valore minimo di colesterolo LDL (LDLc) dopo il trattamento, che come mancato raggiungimento di un valore di riferimento (LDLc \leq 2mmol/l); è stata valutata la variazione percentuale e assoluta di LDLc. Sono stati selezionati i valori di colesterolo, LDL, HDL, trigliceridi e HbA_{1c} più recenti prima dell'inizio della terapia con statine e i più recenti in assenza di una prescrizione del farmaco. Per poter verificare la risposta al farmaco e l'aderenza alla terapia, i pazienti arruolati dovevano avere almeno una misurazione di LDLc dopo la terapia e due prescrizioni di statine dispensate.

Complessivamente, dei 2451 pazienti diabetici genotipizzati per APOE sui codoni 112 (rs429358) e 158 (rs7412), 1594 (65%) hanno avuto almeno una prescrizione di statine; 60 di questi sono però stati scartati perché hanno ritirato il farmaco una sola volta.

Lo studio evidenzia una correlazione tra i genotipi APOE, i valori basali di LDLc e la risposta alla terapia.

Dei 2451 pazienti diabetici (età media alla diagnosi $52 \pm 17,1$ anni, maschi 52,6%), gli omozigoti E2 hanno i valori basali di LDLc più bassi ($2,2 \pm 0,9$ mmol/l), gli omozigoti E4 i più alti ($3,5 \pm 1,1$ mmol/l, $p=3,94 \times 10^{-14}$); sono state osservate differenze significative anche di colesterolo totale, trigliceridi e HbA_{1c}.

Nei pazienti in terapia con statine, vi era una differenza significativa di LDLc basale (gli omozigoti E2 avevano i valori più bassi, $p=1,92 \times 10^{-8}$), ma non di colesterolo totale e trigliceridi. La dose prescritta di statine, calcolata come dose massima prescritta durante il periodo di studio ed espressa come dose equivalente di simvastatina, era più alta per gli omozigoti E2 e E4 ($p=0,003$).

In seguito alla terapia con statine, gli omozigoti E2 hanno raggiunto valori di LDLc inferiori ($0,6 \pm 0,5$ mmol/l) rispetto agli E4 ($1,7 \pm 0,6$ mmol/l; $p=2,96 \times 10^{-12}$); la differenza era significativa anche considerando la variazione percentuale.

La percentuale di individui in cui la terapia falliva era correlata al genotipo APOE: il 32% degli omozigoti E4 non raggiungeva l'obiettivo ($LDLc \leq 2 \text{ mmol/l}$), che è stato invece raggiunto da tutti gli E2 ($p=5,3 \times 10^{-5}$).

Le differenze riportate rimanevano significative anche usando un modello di regressione lineare multiplo, dopo aggiustamento per LDLc basale, aderenza e durata della terapia, dose, fumo e età. Il fallimento della terapia non era in genere correlato all'influenza del genotipo APOE sui livelli basali di LDLc.

Lo studio ha evidenziato una migliore risposta alle statine degli uomini rispetto alle donne, non correlata però al genotipo APOE.

Gli autori sottolineano come la maggiore limitazione degli studi di farmacoepidemiologia sia la natura osservazionale; in questo studio farmacogenetico di popolazione sono però stati presi in considerazione solo pazienti effettivamente trattati con il farmaco. Un possibile bias potrebbe essere individuato nelle dosi di farmaco prescritte per genotipo, più alte per gli omozigoti E2 e E4; il 36% degli omozigoti E4 e il 43% degli E2 hanno ricevuto dosi di farmaco superiori rispetto agli altri genotipi. Questi dati trovano conferma in osservazioni precedenti (Maitland-van der Zee AH et al. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 219-23; Dallongeville J et al. *J Lipid Res* 1992; 33: 447-54), che evidenziavano come gli omozigoti E2 avessero più alti livelli di trigliceridi e gli E4 un più alto rischio di interrompere la terapia con statine, probabilmente per una riduzione dell'effetto terapeutico. Gli autori sottolineano come il loro studio non possa confermare l'ultima osservazione.

Lo studio dimostra il potenziale valore clinico del genotipo APOE come *marker* della risposta alle statine, poiché in grado di individuare sottopopolazioni particolarmente sensibili o resistenti.

Gli autori sottolineano come clinical trial, volti a stabilire la dose di statine in base al genotipo APOE, potranno stabilire l'utilità pratica di queste evidenze nella prescrizione delle statine.

Riferimento bibliografico

Donnelly LA et al. Apolipoprotein E genotypes are associated with lipid-lowering responses to statin treatment in diabetes: a Go-DARTS study. *Pharmacogenetics and Genomics* 2008; 18: 279-87.

Interazioni tra β_2 -agonisti a lunga durata d'azione e glucocorticoidi

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono due patologie infiammatorie croniche delle vie aeree inferiori che differiscono tra loro sia per le specifiche caratteristiche della risposta infiammatoria sia per la localizzazione del focolaio d'infiammazione. Nell'asma, infatti, sono coinvolti principalmente gli eosinofili, le cellule Th2 e i macrofagi, mentre nella BPCO i neutrofili, le cellule T CD8+ e i macrofagi.

I β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (Long Acting β_2 -Agonists, LABA) per via inalatoria, con azione broncodilatatrice, e i glucocorticoidi (GC) per via inalatoria, con azione antinfiammatoria, rappresentano il trattamento raccomandato nell'asma e la loro associazione determina un controllo efficace della patologia nel 95% dei soggetti asmatici, sebbene i sintomi ricompaiano subito dopo la sospensione della terapia.

L'attuale terapia farmacologica per la BPCO è invece insoddisfacente infatti, sia i LABA sia i GC, assunti in monoterapia, secondo gli autori di questo lavoro, influenzano poco il naturale decorso clinico della malattia. Numerose evidenze scientifiche sull'efficacia della terapia combinata LABA-GC, hanno documentato una riduzione sia dell'incidenza delle esacerbazioni della BPCO grave sia la mortalità.

I GC e i LABA agiscono attraverso due differenti meccanismi, ma il desametasone può aumentare l'espressione dei recettori β_2 -adrenergici (β_2 -AR) a livello polmonare attraverso un'interazione, tempo e dose-dipendente, con una specifica sequenza genica del DNA (Glucocorticoid Response Element, GRE). I GC, inoltre, migliorano l'efficienza del legame tra i β_2 -AR e la proteina G_s che media la stimolazione dell'adenilato ciclasi, enzima che aumenta la concentrazione di AMP-ciclico cellulare, con conseguente broncodilatazione. Inoltre, tali farmaci revertono la marcata down-regulation dei β_2 -AR causata dalla somministrazione cronica dei β_2 -agonisti, effetto che può avere implicazioni cliniche nella prevenzione dello sviluppo della tolleranza ai β_2 -agonisti in pazienti cronicamente trattati.

Accanto a questi due meccanismi, noti da tempo, nuove evidenze suggeriscono che anche i LABA concorrono all'attività antinfiammatoria dei GC, in due modi: predisponendo il recettore per i glucocorticoidi (GR) al successivo legame con il farmaco (*priming*) e aumentando la traslocazione del GR dal citosol al nucleo. Si pensa che il priming del GR da parte dei LABA sia dovuto all'attivazione di una MAP chinasi (MAPK). Infatti, a seguito della stimolazione del β_2 -AR da parte del salmeterolo e al distacco della subunità α della proteina G_s , la restante subunità ($\beta\gamma$) attiva una cascata di segnali intracellulari – non limitata alla sola produzione di cAMP- che termina con la stimolazione della MAPK, enzima che induce una fosforilazione del dominio N-terminale (probabilmente il residuo di Serina 211) del GR con conseguente cambio conformazionale, rendendo il GR più sensibile all'attacco del GC.

L'attuale terapia farmacologica per il trattamento della BPCO dà risultati poco soddisfacenti, sebbene i broncodilatatori, inclusi i LABA per via inalatoria, migliorino i sintomi e la funzione polmonare in pazienti con BPCO stabile, e i GC per via inalatoria prevengano le riacutizzazioni della patologia. Per i GC non è stata dimostrata alcuna efficacia nella prevenzione dell'inevitabile declino della funzione polmonare, molto probabilmente perché le cellule coinvolte in tale patologia sono poco sensibili all'attacco dei GC, che, pertanto, non modificano la risposta infiammatoria. Al contrario, la combinazione di GC e LABA in un unico inalatore (budesonide e formeterolo o salmeterolo e fluticasone) risulta essere più promettente nel controllo dei sintomi respiratori in pazienti con BPCO stabile, con riduzione del numero delle gravi esacerbazioni, con miglioramento della FEV₁ e della qualità della vita, oltre che con una riduzione del 17% della mortalità (*TORCH Study Group 2004 Eur. Respir J. 2004; 24, 206–10*).

La comprensione del preciso meccanismo del sinergismo farmacologico tra GC e LABA sarà importante per realizzare nuove combinazioni di farmaci, che possano migliorare l'efficacia antinfiammatoria del trattamento, con minori rischi di eventi indesiderati caratteristici delle alte dosi di GC.

Conflitto di interesse: il gruppo di autori dichiara essere stato sostenuto da diverse ditte farmaceutiche unitamente a istituzioni universitarie nazionali e internazionali.

Riferimento bibliografico

Caramori et al. Interactions between long-acting β_2 -agonists and glucocorticoids. *Drug discovery today* 2006; 261-8.

**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. Alessandro Battaglia (SIMG, Area Farmaco) Dott.ssa Patrizia Berto (Università di Padova, Presidente PBE consulting Verona) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott. Ettore Saffi Giustini (SIMG, Area Farmaco) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott. ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott. ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott. ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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.