

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Numerosità dei pazienti che hanno partecipato agli studi condotti prima dell'approvazione all'immissione in commercio dei nuovi farmaci: l'analisi di un database

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/134354> 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 121 del 15.04.2013

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

- Effetti perinatali della colina sulla fisiopatologia neonatale correlata al rischio di sviluppo della schizofrenia nei bambini: un trial clinico randomizzato controllato con placebo
- La posizione degli esperti sull'uso degli inibitori di pompa protonica (PPI) in pazienti affetti da malattie cardiovascolari in trattamento antiaggregante o anticoagulante
- Trattamento antibiotico prolungato nelle lungodegenze - *Ruolo del prescrittore*
- Confronto fra levodopa/carbidopa a rilascio prolungato (IPX066) e levodopa/carbidopa a rilascio immediato in pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie: uno studio di fase III, randomizzato e in doppio cieco
- Iperpigmentazione durante il trattamento con interferone alfa nei pazienti con epatite C cronica
- Numerosità dei pazienti che hanno partecipato agli studi condotti prima dell'approvazione all'immissione in commercio dei nuovi farmaci: l'analisi di un *database*
- Mantenimento, riduzione o sospensione di etanercept dopo trattamento con etanercept e metotressato in pazienti con artrite reumatoide moderata (PRESERVE): uno studio clinico controllato e randomizzato
- I nuovi anticoagulanti orali in aggiunta a singola o doppia terapia antiaggregante piastrinica dopo episodio di sindrome coronarica acuta: revisione sistematica e metanalisi
- Efficacia e sicurezza di canagliflozin* in monoterapia in soggetti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico (studio CANTATA-M)

Effetti perinatali della colina sulla fisiopatologia neonatale correlata al rischio di sviluppo della schizofrenia nei bambini: un trial clinico randomizzato controllato con placebo

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Una caratteristica fisiopatologica dei soggetti affetti da schizofrenia è rappresentata da un deficit dell'inibizione cerebrale che si associa ad un ridotto funzionamento della regolazione del filtro sensoriale P50 (potenziale evocativo uditivo) che riflette un'inibizione della risposta intrinseca agli stimoli di fondo ed è associato all'attenzione. Lo sviluppo dell'inibizione cerebrale avviene durante l'età perinatale ed è influenzato sia da fattori genetici che presenti a livello uterino. La colina presente nel liquido amniotico attiva i recettori nicotinici postsinaptici $\alpha 7$ facilitando lo sviluppo dell'inibizione cerebrale. È stato suggerito, infatti, un coinvolgimento diretto di tali recettori e dei loro geni nella regolazione del filtro sensoriale P50. Tale ipotesi è stata confermata, inoltre, da recenti studi che dimostrano un collegamento tra il gene per il recettore nicotinico $\alpha 7$ (CHRNA7) e l'endofenotipo P50. L'attivazione del filtro sensoriale P50 potrebbe, quindi, proteggere i bambini dalla schizofrenia.

L'obiettivo di questo trial clinico consiste nella valutazione degli effetti della supplementazione di colina in età pre-natale sullo sviluppo dell'attività cerebrale inibitoria del filtro sensoriale P50 in neonati umani.

Sono state incluse nello studio donne in buono stato di salute, all'inizio del secondo trimestre di gravidanza e che, in base a quanto dichiarato, non avevano fatto uso di sostanze voluttuarie, di alcool e di fumo di sigaretta nei sei mesi precedenti l'arruolamento. Storia materna di trimetilaminuria, disturbi renali o epatici, morbo di Parkinson, storia di morte fetale, malformazioni fetali congenite, anomalie genetiche fetali e gravidanza multipla in atto rappresentavano, invece, i criteri di esclusione. Sono state escluse dallo studio anche quelle donne che alla prima ecografia avevano mostrato delle anomalie fetali. Lo studio è stato approvato dall'Università del Colorado; le donne hanno ricevuto un compenso per aver portato i loro bambini presso l'ambulatorio per la registrazione elettroencefalografica del potenziale P50. Dopo aver fornito il modulo di consenso informato, compreso il parere conforme del padre, le donne hanno completato un periodo iniziale di 7 giorni di placebo. Le partecipanti che mostravano un'aderenza all'intervento maggiore del 70% sono state assegnate in maniera casuale al trattamento o al placebo all'inizio del secondo trimestre. Le donne hanno poi ricevuto le cure standard perinatali, quali la somministrazione di folato, integratori multivitaminici ed esami ultrasonografici. L'anamnesi familiare per disturbi psichiatrici è stata effettuata attraverso un'intervista semi-strutturata per la formulazione delle diagnosi principali dell'Asse I del DSM IV. La presenza nella gestante di patologie psichiatriche in atto veniva così definita se a) la paziente presentava sintomi che rientrassero nei criteri diagnostici per ansia o depressione o b) se la stessa mostrava ancora i sintomi di un disturbo ad esordio antecedente la gravidanza. Le pazienti sono state visitate almeno tre volte durante la gravidanza sia per verificare l'aderenza al trattamento sia per le cure prenatali. In occasione di tali visite è emerso che 10 pazienti avevano fumato tabacco durante la gravidanza. Per tale motivo i dati elettrofisiologici dei bambini di queste donne sono stati analizzati separatamente, quelli per la valutazione della tollerabilità assieme ai restanti. La valutazione dello sviluppo generale dei bambini è stata poi effettuata a sei mesi utilizzando le *Mullen Scales of Early Learning* (MSEL - Scale Mullen di Primo Apprendimento)*. Inoltre, per la valutazione delle sequele a lungo termine di un'anomala inibizione cerebrale è stata studiata una coorte di 93 bambini (nati dalle madri arruolate) di età media pari a 41 mesi che, 4 anni dopo la registrazione del P50. Inoltre, a 50 madri dei 93 bambini è stato somministrato il questionario *Child Behavioral Checklist* per la descrizione dei sintomi comportamentali dei loro figli. Alle pazienti in studio sono state somministrate quotidianamente due dosi di fosfatidilcolina, una di 3,600 mg al mattino e una di 2,700 mg alla sera, per una media di 17,2 settimane (DS = 2,1). Tale schema posologico determina l'assunzione giornaliera di 900 mg di colina, lo stesso quantitativo contenuto in tre uova di grandi dimensioni. Inoltre, tutte le gestanti, a prescindere dal trattamento assegnato, erano state adeguatamente istruite circa le abitudini alimentari che avrebbero portato al raggiungimento della stessa quantità di colina. Dopo il parto, ai bambini è stata somministrata quotidianamente o una sospensione orale di 100 mg di fosfatidilcolina o placebo, l'equivalente

al trattamento effettuato durante la vita intrauterina. L'integrazione di colina è poi continuata fino ai tre mesi di vita dei bambini.

In totale, sono state inizialmente selezionate 193 donne, e 100 di queste sono state assegnate a ricevere colina o placebo. 17 donne sono state escluse dallo studio (7 hanno abbandonato lo studio e 10 avevano fumato durante la gravidanza). Relativamente alla valutazione della tollerabilità, non sono state osservate differenze né durante la gravidanza né relativamente al parto tra le 46 donne assegnate a ricevere colina e le altre 47 trattate con placebo. 7 donne del gruppo placebo e 4 del gruppo colina hanno partorito prima della 37esima settimana. Ad un mese dalla nascita non sono state riscontrate differenze apprezzabili tra i due gruppi di neonati né effetti avversi. A 6 mesi non sono state riscontrate differenze nello sviluppo valutato con MSEL. Relativamente all'analisi elettroencefalografica dei bambini, sono state effettuate 2 registrazioni, la prima alla 5ª settimana postnatale e, la seconda, alla 13esima. 55 bambini sono stati sottoposti ad entrambe le registrazioni del potenziale P50. L'endpoint primario misurato è stata l'inibizione del rapporto P50 che è dato dal rapporto delle ampiezze del potenziale P50 in risposta al secondo e al primo stimolo sonoro. Un rapporto più piccolo indica la risposta inibitoria cerebrale allo stimolo ripetuto. La media del rapporto P50 è risultata di 0,45 (DS=0,24) alla 5ª settimana e 0,39 (DS=0,24) alla 13esima. Considerato che gli autori avevano stabilito a priori, nell'analisi statistica, che un rapporto P50 < 0,5 rappresentava una normale inibizione cerebrale, mentre un rapporto P50 ≥ 0,5, era espressione di una ridotta inibizione, dalla prima registrazione è risultato che il 43% dei bambini del gruppo placebo e il 76% del gruppo colina mostrava una normale inibizione cerebrale ($\chi^2=6,90$, $df=1$, $p=0,009$; $d=0,7$). I risultati della seconda registrazione hanno evidenziato che il 72% dei bambini trattati con placebo e il 76% trattati con colina avevano un rapporto P50 < 0,5. Inoltre, il genotipo CHRNA7 è stato correlato con l'inibizione del filtro sensoriale P50 nel gruppo placebo alla 5ª settimana ($rs=0,38$, $df=30$, $p=0,032$), mentre il gruppo trattato con colina non ha evidenziato alcun effetto ($rs=-0,05$, $df=28$, n.s.). I rapporti P50 erano correlati alle ampiezze delle risposte evocative al secondo stimolo (prima valutazione $r=0,69$, $p<0,001$; seconda registrazione $r=0,78$, $p<0,001$) e non al primo (prima valutazione $r=0,11$, $p=0,375$; seconda registrazione $r=-0,09$, $p=0,5$). Dei dieci bambini le cui madri non avevano sospeso l'abitudine al fumo di sigaretta durante la gravidanza, 8 erano stati assegnati al gruppo placebo e 2 a quello colina. Le registrazioni del P50 sono state effettuate per 9 dei 10 bambini esposti al tabacco alla prima valutazione e per 7 alla seconda. Alla prima registrazione sia i bambini del gruppo placebo che del gruppo colina avevano un P50 < 0,5, tuttavia, dalla seconda misurazione è emerso che 4 dei 5 bambini trattati con placebo contro 1 di quelli trattati con colina mostravano un potenziale P50 ≥ 0,5. A quattro anni di distanza, i bambini che dalle registrazioni avevano mostrato una ridotta inibizione cerebrale, 24 mostravano maggiori sintomi attentivi rispetto ai 26 con una normale attività del filtro sensorio. Tenuto conto del fatto che questo appena descritto è il primo *trial* clinico randomizzato e controllato con placebo sull'integrazione di colina durante la gravidanza, alcuni limiti sono scontati, quali la esigua numerosità campionaria che non ha consentito una più attenta valutazione della tollerabilità del trattamento in studio. Inoltre, come è evidente dai dati ottenuti, gli autori sottolineano che dai risultati non è possibile asserire che l'integrazione di colina realmente sia in grado di prevenire lo sviluppo di disturbi mentali nella prole. Inoltre, la quantità di colina assunta dalle pazienti ha superato solo di due volte quella che normalmente si otterrebbe con la normale dieta, rispetto, invece, a quanto osservato negli studi sperimentali dove gli animali sono stati trattati con quantità ben più elevate. Infine non sono stati misurati i livelli plasmatici della colina e, pertanto, non è stato possibile stabilire il dosaggio ottimale nell'uomo.

Gli autori concludono sottolineando la necessità di approfondire gli effetti della colina sullo sviluppo dell'inibizione cerebrale su una più ampia popolazione sfruttando il P50 come endpoint visto che ad oggi sembra essere l'unico indicatore disponibile in grado di fornire informazioni circa l'attività del trattamento in studio.

L'editoriale di accompagnamento mette in luce gli aspetti innovativi e pionieristici dello studio che, tuttavia, necessitano ancora di conferme future. La prima caratteristica innovativa è rappresentata proprio dall'approccio, ovvero utilizzare un'integrazione alimentare come potenziale prevenzione di una malattia mentale ad esordio prevalente in età adolescenziale. Il secondo aspetto è invece rappresentato dall'endpoint primario dello studio che, nel caso

specifico, non è la schizofrenia, ma un *marker* surrogato della stessa, in base ad evidenze ottenute da studi condotti sul soggetto adulto schizofrenico, che può essere sì misurato nel neonato, ma la cui diretta associazione o meno allo sviluppo della patologia potrà essere valutata solo dopo diverso tempo.

Conflitto di interesse: Il Dott. Stevens ha una quota nella compagnia ICVR x LLC ed è in parte proprietario di otto brevetti.

Parole chiave: colina, schizofrenia, RCT

Note **Mullen Scales of Early Learning (MSEL - Scale Mullen di Primo Apprendimento)*= test che fornisce un quadro completo delle abilità cognitive e motorie verificando 5 settori di sviluppo: 1) grande e piccola motricità, 2) ricezione visiva, 3) controllo e gestione motoria, 4) linguaggio ricettivo e 5) linguaggio espressivo.

Riferimenti bibliografici:

Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, Beuler J, Hutchison AK, Wagner BD, Leonard S, Stevens KE, Freedman R. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry*. 2013 Mar 1;170(3):290-8.

Rapoport JL. Prevention of schizophrenia: an impossible dream? *Am J Psychiatry*. 2013 Mar 1;170(3):245-7.

La posizione degli esperti sull'uso degli inibitori di pompa protonica (PPI) in pazienti affetti da malattie cardiovascolari in trattamento antiaggregante o anticoagulante

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Le linee guida per il trattamento dell'infarto acuto del miocardio (IAM) NSTEMI e STEMI raccomandano l'uso di PPI in pazienti trattati con una doppia antiaggregazione, soprattutto se con anamnesi positiva per sanguinamento gastrointestinale (GI) o ulcera peptica. Diversi lavori in letteratura hanno suggerito che gli inibitori di pompa protonica (PPI), soprattutto l'omeprazolo, possano diminuire l'efficacia dell'antiaggregante piastrinico clopidogrel.

Lo scopo di questo documento è approfondire il background farmacocinetico alla base dell'interazione fra PPI ed antiaggreganti/anticoagulanti, in modo da sottolinearne le eventuali ripercussioni cliniche.

- ASA e PPI

E' stato proposto che l'uso concomitante di PPI possa ridurre l'effetto protettivo dell'ASA nella prevenzione di eventi cardiovascolari. Il meccanismo alla base di tale evento sarebbe da ricercare nella riduzione dell'acidità gastrica che ridurrebbe l'assorbimento dell'ASA, essendo il farmaco un acido debole. I risultati attualmente disponibili derivano da studi caso-controllo o registri, non esistono RCT che abbiano indagato il potenziale effetto dell'interazione PPI - ASA, motivo per cui i potenziali fattori confondenti non possono essere considerati ed esclusi nell'analisi. Non vi sono dati sufficienti che confermino l'interazione e le conseguenze cliniche della concomitante assunzione di PPI - ASA in pazienti con malattie cardiovascolari. L'uso di PPI in pazienti in terapia con ASA deve essere suggerito soprattutto se esiste un alto rischio di sanguinamenti GI.

- CLOPIDOGREL e PPI

Il clopidogrel è un profarmaco metabolizzato attraverso due *step* ossidativi: nel primo gli isoenzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C19 trasformano il clopidogrel in 2-oxo-clopidogrel, che viene poi convertito nel metabolita attivo dall'azione dei citocromi CYP2B6, CYP2C19 e CYP3A4. Il CYP2C19 rende conto di circa il 40% della conversione epatica di clopidogrel nel metabolita attivo a breve emivita che si lega irreversibilmente al recettore piastrinico P2Y₁₂. L'attivazione del CYP2C19 può essere alterata da farmaci quali i PPI, substrati del CYP2C19 che, quindi, possono interagire con il metabolismo del clopidogrel. L'interazione PPI - clopidogrel dipende dalla potenza con cui ogni singolo PPI inibisce il CYP2C19: potenti inibitori del citocromo sono il

lansoprazolo (K_i : 0,4-1,5 μM), l'omeprazolo (K_i : 2-6 μM) e l'esomeprazolo (K_i : 8 μM), mentre inibitori deboli sono rabeprazolo (K_i : 17-21 μM) e pantoprazolo (K_i : 14-69 μM). Un PPI che inibisce in minor misura il CYP2C19 potrebbe rappresentare, quindi, un trattamento farmacologico più corretto, rispetto ad un potente inibitore del CYP2C19, in pazienti che hanno la necessità di assumere PPI e clopidogrel. Non esistono, però, RCT che confermino inconfutabilmente il riflesso clinico dell'associazione. Lo studio prospettico randomizzato COGENT, l'unico RCT che è stato disegnato per valutare l'ipotesi di un'interazione PPI - clopidogrel, ha dimostrato che l'omeprazolo riduce gli eventi avversi GI in pazienti che assumono ASA e clopidogrel, senza alcun apparente impatto sugli *outcome* cardiovascolari. Bisogna sottolineare, però, che in questo studio il tasso di eventi ischemici era basso e il *trial* non era sufficientemente potente per escludere un'interazione rilevante in termini clinici nei pazienti ad alto rischio. Analisi *post-hoc* su grandi studi di registro hanno, dall'altra parte, dimostrato una potenziale associazione. Il peggior *outcome* clinico associato all'uso concomitante dei due farmaci, riscontrato in grandi studi di registro può, però, essere dovuto (ritengono alcuni autori) a fattori confondenti (per esempio, pazienti con un peggior stato di salute più frequentemente riceveranno una protezione gastrica con PPI). Nello studio TRILOGY, che ha incluso pazienti con angina instabile o IAM NSTEMI per cui non era previsto un intervento di rivascularizzazione, prasugrel non riduceva significativamente l'*endpoint* primario vs clopidogrel. Ma nel sottogruppo di pazienti trattati alla randomizzazione con PPI l'incidenza dell'evento era significativamente inferiore nel gruppo trattato con prasugrel vs clopidogrel (14,6 e 23,8%, rispettivamente; $p < 0,02$).

- PRASUGREL e PPI

Un'analisi retrospettiva dei due studi PRINCIPLE-TIMI 44 e TRITON TIMI-38 ha dimostrato che la cosomministrazione di prasugrel e PPI è associata solo ad una modesta riduzione dell'aggregazione piastrinica dopo una dose di carico di 60 mg di prasugrel; non esiste associazione fra uso di PPI e rischio di sviluppare l'*endpoint* primario per i pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con prasugrel (1,00, 0,84-1,20). I dati sino ad ora disponibili non supportano il bisogno di evitare l'uso concomitante di PPI, quando clinicamente indicato, in pazienti che stanno assumendo prasugrel.

- TICAGRELOR e PPI

Gli enzimi CYP2C non sono coinvolti nel metabolismo del ticagrelor, la *clearance* del quale è prevalentemente correlata all'attività del CYP3A4. Non vi è una significativa interazione farmacocinetica tra PPI e ticagrelor (come provato dallo studio PLATO PLATELET). L'uso di PPI è raccomandato in pazienti trattati con ticagrelor a rischio di sanguinamento GI.

- WARFARIN e PPI

I PPI sembrano ridurre il metabolismo e la *clearance* del warfarin, con conseguente allungamento del PT. Studi su animali hanno descritto come il farmaco sia assorbito più velocemente quando il pH dello stomaco è neutro o basico, mentre in ambiente acido, tendendo a precipitare, viene assorbito più lentamente. Il warfarin (ma anche l'acenocumarolo ed il fenprocumone) viene estesamente metabolizzato dal CYP2C9, la cui azione enzimatica può essere indotta dai PPI. L'omeprazolo ha una capacità superiore di modificare l'attività del citocromo rispetto agli altri PPI, come il pantoprazolo. Studi di interazione farmacologica sugli uomini hanno confermato che il pantoprazolo non ha effetti sulla farmacocinetica e dinamica del warfarin, così come il warfarin non modifica l'effetto del pantoprazolo. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, *cross-over*, in cui a volontari sani è stato somministrato per 10 giorni dextlansoprazolo una volta al giorno vs placebo, non si è registrata alcuna variazione del picco di concentrazione plasmatica e dell'AUC, così come dell'INR, dopo una singola somministrazione di warfarin. In 2755 pazienti che ricevevano una terapia cronica con acenocumarolo, un *follow-up* osservazionale ha riscontrato valori di INR ≥ 6 in coloro che avevano assunto concomitantemente esomeprazolo (HR: 1,99) o lansoprazolo (HR: 1,49). E' appropriato monitorare attentamente i pazienti che assumono concomitantemente PPI e warfarin. Altri lavori sono necessari.

- DABIGATRAN e PPI

La dispepsia è uno degli eventi avversi più comuni in corso di trattamento con dabigatran. La cosomministrazione di PPI come il pantoprazolo può ridurre leggermente l'esposizione al

farmaco ed il picco di concentrazione, anche se questo evento sembra non modificare l'efficacia di dabigatran: nello studio RE-LY l'uso concomitante di PPI ha ridotto del 15% l'esposizione al farmaco, senza apparente impatto sugli *outcome* di efficacia. I PPI possono essere prescritti in corso di terapia con dabigatran per alleviare la dispepsia e ridurre il rischio di sanguinamento, senza che sia necessario alcun aggiustamento della dose.

- INIBITORI ORALI DEL FATTORE Xa e PPI

Solo farmaci potenti inibitori e induttori del CYP3A4 e della P-glicoproteina sono in grado di influenzare la farmacocinetica di rivaroxaban e apixaban, quindi non i PPI (come dimostrato dallo studio ROCKET-AF, di comparazione fra rivaroxaban e warfarin nella FA: il 13% circa dei pazienti erano trattati al basale con PPI). L'uso di PPI è consigliato in pazienti che assumono inibitori orali del fattore Xa, soprattutto se vi è un aumentato rischio di sanguinamento GI.

Non esistono evidenze conclusive che scorraggino l'uso di PPI contemporaneamente ad ASA e clopidogrel, ma evidenze del beneficio in termine di riduzione dei sanguinamenti GI. I PPI devono, comunque, essere prescritti con attenzione. Un PPI con minor capacità di inibire il CYP2C19 (pantoprazolo) può rappresentare una miglior scelta terapeutica, rispetto ad un più potente inibitore del CYP2C19 (omeprazolo), se il paziente è in trattamento con clopidogrel. Bisogna fare attenzione all'associazione di PPI e antagonisti della vitamina K perché esiste il rischio di interazioni, ma, quando indicata, la protezione gastrica deve essere messa in atto. Non ci sono evidenze che scorraggino l'uso di PPI con prasugrel e ticagrelor, dabigatran ed inibitori del fattore Xa.

Parole chiave: PPI, terapia antiaggregante, terapia anticoagulante, interazioni farmacologiche.

Conflitto di interesse: Alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende farmaceutiche.

Bibliografia:

Stefan Agewall et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J first published online February 20, 2013; doi:10.1093/eurheartj/eh042.

Trattamento antibiotico prolungato nelle lungodegenze

Ruolo del prescrittore

A cura della Dr.ssa Laura Franceschini

Gli antibiotici sono tra i farmaci più prescritti nelle strutture assistenziali a lungo termine: dal 60% al 70% dei soggetti ricevono almeno una prescrizione l'anno di tali farmaci. Questi alti tassi di prescrizioni di antibiotici stanno portando una serie di conseguenze, tra le quali un aumento delle resistenze batteriche, infezione da *Clostridium difficile*, eventi avversi antibiotico-correlati e un aumento della spesa sanitaria; è stato stimato che circa la metà degli antibiotici utilizzati nelle strutture sia per acuti che nelle lungodegenze non è necessaria o è inappropriata. Una corretta diagnosi di infezione nelle strutture assistenziali a lungo termine può essere difficoltosa sia per la mancanza di strumenti diagnostici in loco, sia per l'organizzazione delle strutture stesse che, spesso, prevedono prescrizioni solo telefoniche da medici reperibili che non hanno avuto modo di eseguire un esame obiettivo del malato. Dal momento, quindi, che spesso risulta difficile differenziare pazienti infetti da pazienti che non lo sono, un intervento potenzialmente più fattibile per ridurre l'uso scorretto degli antimicrobici potrebbe riguardare la durata del trattamento: è stato infatti dimostrato che terapie antibiotiche correttamente condotte per un periodo di tempo più breve sono ugualmente efficaci nella maggior parte delle infezioni più comuni nei reparti di degenze a lungo termine.

L'obiettivo di questo studio di popolazione è descrivere la variabilità nella durata del trattamento antibiotico nelle strutture assistenziali a lungo termine e determinare se questa variabilità prescrittiva sia associata o meno alla preferenza del singolo medico.

È stata condotta un'analisi retrospettiva sulla durata del trattamento antibiotico tra una coorte di soggetti anziani residenti in strutture di assistenza a lungo termine ed è poi stato esaminato il grado di variabilità nell'uso di trattamenti prolungati (definiti come >7 giorni). Lo studio è stato condotto in Ontario, Canada, sulla base dei dati estrapolati dai database dell'*Institute for Clinical Evaluative Sciences* (ICES). La coorte consisteva di tutti gli anziani (età > 66 anni) residenti in Ontario in strutture di degenza a lungo termine, che avevano ricevuto un ciclo di trattamento con un antibiotico sistemico nel periodo 1 gennaio-31 dicembre 2010. Sono stati esclusi i residenti che avevano ricevuto il medesimo antibiotico nei precedenti 90 giorni (per garantire che fossero inclusi soltanto i trattamenti incidenti), e i soggetti dimessi dall'ospedale nei 3 giorni precedenti (in questo caso la durata della terapia poteva essere stata determinata dai medici ospedalieri) e infine, sono stati esclusi i soggetti per i quali mancavano dati sanitari o identificativi o residenti in strutture senza un prescrittore identificato o con carenze nella registrazione informazioni nei database.

Le prescrizioni di antibiotici sono state accertate dall'*Ontario Drug Benefit Program database* che include informazioni sui farmaci: nome, dose, via di somministrazione, data della prescrizione, durata in giorni e luogo della prescrizione. Sono stati inclusi tutti gli antibiotici sistemici somministrati per via enterale o parenterale, suddivisi nelle principali classi e sono stati esclusi i trattamenti antibiotici topici. Trattamenti antibiotici della durata ≥ 90 giorni sono stati accorpati in una singola categoria indicativa di terapia cronica o profilassi. Sono state raccolte una vasta serie di informazioni relative ai soggetti residenti nelle strutture sia relative ai medici prescrittori (età, sesso, nazionalità, formazione medica, specialità clinica, anni di attività, residenza rurale, volume). Dopo aver escluso i medici che hanno effettuato meno di 20 prescrizioni in un anno, sono stati generati *funnel plots* per determinare se la variazione interpersonale nell'uso di cicli di trattamento prolungati (> 7 giorni) era maggiore di quella presunta per una probabilità casuale. Per esaminare la coerenza dei risultati alle infezioni comuni per le quali un trattamento di breve durata è ben consolidato, sono stati generati *funnel plot* separati per due sottogruppi di antimicrobici: le classi tipicamente utilizzate come antinfettivi urinari (fluorochinoloni di II generazione, nitrofurantoina, e trimetoprim e/o sulfamidici) e quelli utilizzati come antinfettivi respiratori (fluorochinoloni di III generazione e macrolidi).

Durante l'anno di studio, 50061 dei 66901 residenti (il 74,8%) in 630 strutture assistenziali a lungo termine hanno ricevuto un trattamento antibiotico e sono stati inclusi nello studio. I soggetti erano tutti di età avanzata (età mediana, 86 anni), prevalentemente donne (72,0%), con un'elevata prevalenza di demenza (56,7%) e con necessità di assistenza per la maggior parte delle attività della vita quotidiana.

Le prescrizioni incidenti di antibiotico sono state 51540 (maggiori del numero di soggetti; ciò dovuto all'uso di combinazioni di farmaci). Le classi di antibiotici più comunemente prescritte sono state: fluorochinoloni di II generazione, penicilline, fluorochinoloni di III generazione, cefalosporine di I generazione e sulfamidici.

Sette giorni era la durata di trattamento più comune in 21136 casi (41,0%); 23124 (44,9%) hanno superato i 7 giorni e solo 7280 (14,1%) erano inferiori a 7 giorni. Periodi di trattamento prolungato erano comuni per tutte le sottoclassi di antibiotici.

In totale i diversi medici prescrittori di antibiotici nelle lungodegenze erano 2601 durante l'anno di studio, ma solo una parte aveva un alto volume di prescrizioni: circa 1/5 dei prescrittori (561 [21,6%]) erano responsabili per 4/5 dei trattamenti (41007 [79,6%]). Dei 707 prescrittori responsabili di almeno 20 trattamenti antibiotici, 699 erano collegati ai database medici. Questi erano per lo più uomini (579 [82,8%]) e medici di medicina generale (683 [97,7%]) con una mediana di 31 (24-39) anni di esperienza. Tra questi medici la percentuale mediana di trattamento antibiotico > 7 giorni è stata del 43,5% (26,9%-62,9%). I *funnel plots* hanno mostrato che la distribuzione dei dati non era compatibile con una variabilità dovuta al caso: se così fosse il 98% dei prescrittori doveva cadere all'interno delle 3 DS di controllo ed essere classificato come prescrittore di media durata; invece solo 402 medici (57,5%) erano all'interno di questo intervallo; ci sono stati un numero consistente di alti valori (145 [20,7%]), classificati come prescrittori di lunga durata e analogamente, ci sono stati numeri consistenti di bassi valori (152 [21,7%]), classificati come i medici di breve durata. Anche i *funnel plot* per i sottogruppi di antibiotici (urinari e respiratori) hanno mostrato

un maggior numero di prescrittori al di fuori dell'intervallo atteso per la probabilità casuale (sia per maggiore che per minore durata).

Le diverse tipologie di prescrittori (di breve, media, e lunga durata) risultavano avere caratteristiche demografiche simili, tra cui età, sesso, luogo di laurea, specialità clinica e gli anni di esperienza. Anche le caratteristiche dei soggetti trattati con cicli di diversa durata sono risultate simili, suggerendo che le tendenze prescrittive non erano guidate da differenze nelle caratteristiche demografiche dei pazienti, dalle comorbidità o dalle esigenze di cura.

La durata media dei trattamenti definiti lunghi, medi e brevi erano di 11,6, 9,1 e 7,5 giorni, rispettivamente. Se i medici prescrittori di trattamenti di lunga durata adottassero profili di prescrizione di media durata, il totale di giorni di antibiotici da loro prescritti diminuirebbe del 22% e le giornate complessive di impiego di antibiotici nelle unità di cura a lungo termine diminuirebbero complessivamente del 7% (28411 su 410690). Se sia i prescrittori di lunghi e medi trattamenti adottassero profili prescrittivi brevi, il totale di giorni di terapia antibiotica da loro prescritti diminuirebbe del 35% e 17% rispettivamente e i giorni totali di antibioticotерапия nelle unità di cura a lungo termine diminuirebbero complessivamente del 19% (78235 su 410690).

Sebbene la maggior parte delle malattie infettive comuni possano essere trattate efficacemente con trattamenti antibiotici a breve termine, questo studio dimostra che quasi la metà dei cicli di trattamento nei centri assistenziali a lungo termine si estendono oltre 1 settimana. L'uso di trattamenti prolungati è comune per tutte le classi di antibiotici, comprese quelle spesso utilizzati per le indicazioni con la più forte evidenza a sostegno della brevità della terapia. Questi risultati sono in linea con la precedente letteratura che suggerisce che talvolta i medici sviluppano modelli prescrittivi che possono essere indipendenti dalle esigenze di trattamento del singolo paziente. Il principale limite di questo studio è l'utilizzo di dati estrapolati da database amministrativi, ma gli autori ritengono di avere, almeno parzialmente ovviato a ciò utilizzando un database accurato, completo e indipendente. Inoltre la fonte dei dati non consente di estrapolare le motivazioni che sottendono alla scelta della durata del trattamento antibiotico. Un punto di forza del presente studio invece è l'utilizzo di dati basati sulla popolazione (quindi senza eventuali *bias* di selezione) e le grandi dimensioni del campione.

I trattamenti antibiotici prescritti nelle strutture di cura a lunga permanenza sono spesso di lunga durata e sembrano essere correlati alle attitudini prescrittive dei singoli medici più che alle caratteristiche dei pazienti.

Studi futuri dovrebbero valutare gli interventi possibili per ridurre sistematicamente la durata media del trattamento riducendo di conseguenza costi, complicanze e resistenze associate ad un uso eccessivo di antibiotici in queste strutture.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea l'importanza della problematica del corretto impiego dei farmaci antimicrobici e, in accordo con quanto anticipato dagli autori dello studio, sottolinea le effettive difficoltà di una corretta diagnosi all'interno delle strutture di lungodegenza, sia per la tipologia di soggetti ospitati (spesso anziani fragili con comorbidità importanti), sia per la mancanza di adeguati strumenti diagnostici. Fornisce poi una panoramica sulle complicanze dell'utilizzo indiscriminato degli antibiotici (selezione di microrganismi resistenti e infezioni da *Clostridium difficile*). Definisce apprezzabile l'approccio degli autori a questa problematica, anche se evidenzia alcuni limiti oltre a quelli già dichiarati dagli autori stessi: l'esclusione dei trattamenti topici, l'assenza del razionale alla base della scelta del prescrittore, l'assenza di dati sul tipo di terapia (empirica o mirata sull'antibiogramma) e l'assenza di informazioni su aspetti gestionali che in un *setting* come una lungodegenza non sono marginali, quali la pressione dei famigliari. Infine conclude affermando che la tendenza ad un uso eccessivo di antibiotici all'interno delle strutture di degenza a lungo termine è esattamente correlato all'elevata presenza, proprio in queste strutture, di resistenze batteriche compreso lo *Stafilococco aureo* meticillino resistente.

Parole chiave: appropriatezza prescrittiva, antibioticotерапия, strutture di lungodegenza, studio di popolazione retrospettivo.

Conflitto d'interesse: Uno degli Autori dichiara di avere lavorato in passato in una Azienda

farmaceutica.

Riferimento bibliografico

Daneman N, et al. Prolonged Antibiotic Treatment in Long-term Care: Role of the Prescriber. JAMA Intern Med. 2013 Mar 18:1-10.

Hughes C.M, et al. Improving Prescribing of Antibiotics in Long-term Care. JAMA Intern Med. 2013 Mar.

Confronto fra levodopa/carbidopa a rilascio prolungato (IPX066) e levodopa/carbidopa a rilascio immediato in pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie: uno studio di fase III, randomizzato e in doppio cieco

A cura della Dr.ssa Giulia Ferrari Toninelli

Le fluttuazioni motorie (*wearing off* e fase *off*) sono un disturbo comune nella malattia di Parkinson in stadio avanzato, nonostante la varietà di farmaci attualmente disponibili, ed hanno un forte impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di levodopa/carbidopa a rilascio prolungato verso levodopa/carbidopa a rilascio immediato (come comparatore attivo).

Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e doppio mascherato, a gruppi paralleli, condotto in 68 centri in Nord America ed Europa fra settembre 2009 ed agosto 2010. Erano inclusi dallo studio pazienti affetti da malattia di Parkinson, età ≥ 30 anni al momento della diagnosi, in stadio I-IV secondo la scala di Hoehn e Yahr* (durante la fase *on*), con un punteggio MMSE (*Mini Mental Status Examination*) ≥ 26 , in trattamento con un regime stabile di levodopa a rilascio immediato da almeno 4 settimane prima dell'arruolamento, con una dose totale giornaliera di almeno 400 mg per almeno 4 volte/die e una media giornaliera di almeno 2,5 ore di fase *off* (calcolata su 3 giorni) al basale (prima di qualsiasi aggiustamento della dose) e alla seconda visita (dopo l'eventuale aggiustamento della dose). La terapia concomitante con dopamino-agonisti, inibitori delle MAO B, amantadina e farmaci anticolinergici a dosaggio stabile era consentita. I criteri di esclusione comprendevano: parkinsonismo atipico o secondario, mancanza di risposta alla levodopa, un precedente trattamento neurochirurgico per la malattia di Parkinson, discinesia severa, psicosi attiva o un trattamento con farmaci antipsicotici, precedente partecipazione a uno studio sulla levodopa/carbidopa a rilascio prolungato. Sono stati esclusi dallo studio anche i pazienti con disturbo ossessivo compulsivo (gioco d'azzardo patologico, disturbo da alimentazione incontrollata, sindrome da acquisto compulsivo, ipersessualità compulsiva) valutato mediante il questionario m-MIDI (questionario Minnesota modificato dei Disturbi Impulsivi). Dopo un periodo di ottimizzazione della dose di levodopa a rilascio immediato (1-3 settimane per ottimizzare la funzione motoria) ed un periodo di conversione della dose a levodopa a rilascio prolungato (4-9 settimane), entrambi condotti in *open-label*, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere levodopa/carbidopa a rilascio immediato o prolungato o placebo. L'*outcome* primario di efficacia era rappresentato dalla durata della fase *off* indicata come percentuale delle ore di veglia ed è stato valutato mediante la scala UPDRS** al basale, a 3, 9, 12, 17 settimane ed alla settimana 22, che coincideva con la fine dello studio. Sempre alla fine dello studio sono stati valutati l'impressione globale del paziente (PGI-C) e l'impressione globale clinica di cambiamento (CGI-C). Informazioni aggiuntive riguardo la durata della fase *off* ed la qualità della vita sono state ottenute tramite i questionari PDQ-39, SF-36 ed EQ-5D*** e utilizzando le scale mRS e SCOPA-S****. *Outcome* di sicurezza erano rappresentati dai parametri vitali inclusi la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e respiratoria, la temperatura corporea. È stata effettuata un'analisi "intention-to-treat"; l'*outcome* primario è stato valutato con un'analisi della covarianza, che teneva conto dei trattamenti e dei centri come fattori e della percentuale di periodi *off* durante le ore di veglia come covariata. Un'analisi ANCOVA è stata applicata anche agli *outcome* secondari.

Dei 471 pazienti reclutati, 393 hanno completato la fase di conversione *open-label* e sono stati randomizzati; di questi, 368 hanno completato le 22 settimane di studio (gennaio 2011). Le

caratteristiche basali della popolazione reclutata nello studio erano simili per entrambi i gruppi di studio, con un'età media di 63,2 anni, una durata media della malattia di 7,4 anni ed un periodo *off* giornaliero medio di 5,97 ore al momento del reclutamento. I 201 pazienti trattati in doppio cieco con levodopa/carbidopa a rilascio prolungato (in media 3,6 somministrazioni/die [SD 0,7]) hanno ottenuto una riduzione della durata della fase *off* maggiore rispetto ai 192 pazienti trattati con levodopa/carbidopa a rilascio immediato (in media 5 somministrazioni/die [SD 1,2]). Le medie aggiustate per le covariate alla fine dello studio sono state di 23,82% (SD 14,91) per la formulazione a rilascio prolungato e di 29,79% (SD 15,81). La levodopa/carbidopa a rilascio prolungato è stata associata ad una riduzione della fase *off* giornaliera di 1,17 ore in più rispetto alla formulazione a rilascio immediato (95% CI, da -1,69 a -0,66; $p < 0,0001$). Dall'inizio alla fine dello studio, la percentuale di pazienti la cui fase *off* giornaliera si era ridotta di almeno 1 ora era maggiore nel gruppo trattato con levodopa a rilascio prolungato, così come la durata media della fase *on* senza discinesia mentre la durata media della fase *on* complicata da discinesia non differiva significativamente fra i due gruppi. La media dei punteggi sulla scala UPDRS era maggiormente aumentata nei pazienti che avevano assunto levodopa a rilascio prolungato rispetto a quelli ai quali era stata somministrata la formulazione a rilascio immediato (ad esclusione della parte IV del questionario). Allo stesso modo, le medie dei punteggi PGI-C, CGI-C, PDQ-39 (punteggio totale e di mobilità ma non gli altri sottogruppi) e mRS favorivano la levodopa/carbidopa a rilascio prolungato. I punteggi medi sulle scale SF-36, EQ-5D e SCOPA-S favorivano la formulazione a rilascio prolungato solo nel punteggio EQ-5D per le attività abituali. Durante la fase di conversione della dose, 23 di 450 pazienti (5%) hanno abbandonato lo studio per comparsa di effetti collaterali e 13 (3%) per inefficacia del trattamento. Nella fase di mantenimento gli effetti avversi più comunemente osservati sono stati l'insonnia (7 di 201 pazienti trattati con levodopa/carbidopa a rilascio prolungato [3%] vs 2 di 192 pazienti trattati con la formulazione a rilascio immediato [1%]), la nausea (6 pazienti [3%] vs 3 [2%]) e le cadute (6 pazienti [3%] vs 4 [2%]). Quattro pazienti hanno sviluppato disturbi ossessivo-compulsivi durante la fase di mantenimento, 3 dei quali (2 ipersessualità compulsiva e 1 gioco d'azzardo patologico) avevano ricevuto levodopa a rilascio prolungato e 1 paziente (sindrome da acquisto compulsivo) aveva ricevuto la formulazione a rilascio immediato. Non sono state riscontrate significative differenze fra i due gruppi per quanto riguarda i parametri vitali.

Lo studio presenta alcuni limiti, dichiarati dagli stessi autori. La dose finale giornaliera di levodopa/carbidopa a rilascio prolungato superava di circa due volte quella della formulazione a rilascio immediato. Tuttavia, la farmacocinetica nota della formulazione a rilascio prolungato ha permesso di calcolare che l'esposizione sistemica alla levodopa (AUC) è stata del 30-40% superiore con un picco di concentrazione sovrapponibile (suggerito anche dall'assenza di differenze significative negli episodi di discinesia), escludendo, anche se non completamente, la possibilità che alcuni dei potenziali benefici osservati potessero essere stati causati da una maggiore esposizione sistemica alla levodopa. Un secondo limite è dato dall'aggiustamento e conversione della dose eseguiti in *open-label*, procedura tuttavia necessaria perché le differenze nella farmacocinetica delle due formulazioni rendono impraticabile la titolazione della dose in doppio mascherato, e dalla differente durata dell'ottimizzazione della dose (3 settimane) e della conversione della dose (6 settimane). Tuttavia, i pazienti dovevano essere in terapia con levodopa a rilascio immediato da almeno 4 settimane prima di entrare nello studio (ma in media lo erano da circa 6 anni), quindi la dose avrebbe già dovuto essere stata ottimizzata. Inoltre è stata osservata la comparsa di disordini compulsivi in una percentuale lievemente inferiore di pazienti rispetto a quelli trattati con levodopa a rilascio immediato e non tutti i pazienti hanno tollerato la conversione da una formulazione all'altra. Infine, non è noto in quale percentuale l'utilizzo della formulazione a rilascio prolungato possa essere esteso a tutti i pazienti e se questo tipo di terapia possa ridurre il concomitante impiego di dopamino-agonisti, amantadina o inibitori delle MAO-B e delle COMT.

Il passaggio da levodopa/carbidopa a rilascio immediato alla formulazione a rilascio prolungato si traduce in una riduzione della frequenza di somministrazione, una riduzione della durata giornaliera della fase *off*, un miglioramento della funzione motoria e, almeno per alcuni parametri, della qualità della vita. Il trattamento è risultato inoltre ben tollerato, senza una maggiore incidenza di effetti avversi o discinesia

Ulteriori studi saranno necessari per stabilire se l'introduzione della formulazione a rilascio prolungato nelle fasi iniziali della malattia possa ritardare o ridurre lo sviluppo di discinesia. L'editoriale di accompagnamento focalizza alcune criticità dello studio. Vengono messe in luce le difficoltà che potrebbero essere incontrate nel passaggio dalla formulazione a rilascio immediato della levodopa/carbidopa a quella a rilascio prolungato, qualora il farmaco dovesse essere esteso ad una più ampia popolazione, comprendente pazienti meno selezionati ed effettuata da medici meno esperti nella gestione di questo tipo di formulazioni. Ci si chiede inoltre se, con una migliore gestione di farmaci già in utilizzo, quali gli inibitori delle MAO-B o gli agonisti dopaminergici, non sia possibile ottenere un'uguale, se non maggiore, riduzione della durata della fase *off*; in alternativa, un ulteriore miglioramento della funzione motoria potrebbe essere ottenuto associando la formulazione a rilascio prolungato ad un inibitore delle COMT. Infine, non è per il momento possibile prevedere se questa nuova formulazione sia in grado di arrestare, o almeno rallentare, l'inesorabile progressione del Parkinson, che rimane ad oggi il reale problema di questa malattia.

Parole chiave: Parkinson, fluttuazioni motorie, levodopa a rilascio prolungato.

Conflitti d'interesse: gli Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche.

Bibliografia

Hauser RA et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):346-56.

Rascol O. Extended-release carbidopa-levodopa in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):325-6

Note:

**Scala di Hoehn e Yahr: definisce lo stadio clinico del paziente affetto da malattia di Parkinson: Stadio 1: Malattia unilaterale. Stadio 1.5: malattia unilaterale più assiale. Stadio 2: Malattia bilaterale senza coinvolgimento dell'equilibrio. Stadio 2.5: malattia bilaterale con recupero al pull test. Stadio 3: Malattia da lieve a moderata, qualche instabilità posturale indipendente. Stadio 4: Malattia conclamata, ancora in grado di deambulare autonomamente. Stadio 5: Paziente costretto a letto o in sedia a rotelle.*

***scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale): L'UPDRS è caratterizzata da quattro parti consequenziali che esplorano: capacità cognitive, comportamento ed umore; attività della vita quotidiana; attività motoria; complicanze motorie della terapia. In base al punteggio finale, dopo varie visite ed eventuali modifiche della dose di farmaco, viene valutata la possibilità o meno di cambiare il dosaggio o, eventualmente, terapia. La scala consente, quindi, di ottenere una valutazione di tipo numerico tramite la quale è possibile confrontare i risultati del paziente nel corso del tempo e seguire l'evolversi della malattia. Un punteggio uguale a 0 rappresenta completa inabilità, mentre maggiore è il punteggio, maggiore è il grado di indipendenza del soggetto.*

**** questionari PDQ-39, SF-36 ed EQ-5D: questionari di autovalutazione della qualità della vita e dello stato di salute. SF-36 è composto da 36 item che misurano 8 concetti di salute: percezione dello stato di salute generale, attività fisica, limitazione del proprio ruolo dovuto alla salute fisica, dolore fisico salute mentale generale, limitazione di ruolo dovuta a problemi emozionali, vitalità, attività sociali; il punteggio di ogni scala è calcolato da 0 a 100. Lo strumento EQ-5D comprende 5 item: mobilità, cura di sé, attività usuali, dolore/fastidio, ansia depressione; ogni item ha tre livelli: nessun problema, alcuni problemi moderati, problemi gravi. Pertanto, l'EQ-5D ha 243 possibili stati di salute. Il punteggio finale (EQ index) è calcolato con pesi inglesi e varia da -0.594 (worst situation) a 1.0 (perfect health). Il questionario, inoltre, comprende una scala VAS verticale che varia da 0 a 100. PDQ-39 è il questionario di autovalutazione per la qualità della vita nella malattia di Parkinson: comprende 8 item (motilità, attività quotidiane, benessere psicologico, stigma, supporto sociale, danni cognitivi, comunicazione, disagi fisici) con un punteggio da 0 (mai) a 4 (sempre).*

***** scale mRS e SCOPA-S: mRS (Modified Rankin Scale) scala comunemente usata per misurare il grado di disabilità e dipendenza nelle attività giornaliere nei pazienti con malattia neurologica; SCOPA-S: scala a 21 item per la valutazione della funzione motoria, della disabilità e delle complicanze nella malattia di Parkinson*

Iperpigmentazione durante il trattamento con interferone alfa nei pazienti con epatite C cronica

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

Interferon alfa-2b pegilato associato a ribavirina viene spesso utilizzato nella terapia dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV), anche se interferone alfa rimane il trattamento di scelta per l'infezione da HCV. Gli eventi avversi dermatologici nel corso di trattamenti farmacologici per HCV sono soprattutto reazioni cutanee infiammatorie nel sito di iniezione, alopecia, eczema, reazioni lichenoidi e peggioramento di psoriasi pre-esistente. Sono stati riportati casi di iperpigmentazione cutanea e della mucosa durante il trattamento con interferone alfa considerati come eventi avversi rari.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la manifestazione clinica e la frequenza dell'iperpigmentazione durante il trattamento con interferone alfa.

Lo studio clinico monocentrico, prospettico, descrittivo, è stato condotto presso il Dipartimento di Epatologia e Dermatologia dell'Ospedale Universitario di Nizza. I pazienti inclusi nello studio sono stati trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina per l'infezione da HCV. Sono stati inclusi soltanto i pazienti che avevano ricevuto almeno 3 mesi di trattamento con interferone alfa. I pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente fotosensibilizzanti o che potevano indurre iperpigmentazione, sono stati esclusi, così come quelli per i quali esisteva una qualsiasi altra causa di iperpigmentazione come malattia di Addison, tatuaggio da amalgama per procedure odontoiatriche, eruzione fissa da farmaco o la sindrome Laugier-Hunziker (disordine acquisito benigno caratterizzato da iperpigmentazioni lenticolari o lineari cutaneomucose asintomatiche di tonalità varia dal marrone chiaro al bruno-nero, isolate o confluenti per lo più localizzate alla mucosa orale e delle labbra, NdR), identificati dalla storia clinica e dal tipo di pigmentazione. Per ciascun paziente, sono stati registrati il numero di cicli di interferone nel periodo dell'anno in cui era somministrato. Inoltre, sono stati inseriti il tipo di cute, il sesso, l'età, la storia medica, i trattamenti concomitanti, la professione e le abitudini. E' stato inoltre condotto per ciascun paziente un esame clinico e dermoscopico della cute, delle unghie e delle mucose e se necessario anche una biopsia cutanea.

Sono stati inclusi un totale di 77 pazienti (47 uomini e 30 donne). La mediana dell'età era 49 anni (*range*, 25-71 anni). Il tipo di pelle è stata classificata (La cute umana viene classificata in quattro gruppi, da I a IV progressivamente, sulla base della sua capacità di abbronzarsi, NdR) di tipo I in 1 paziente, di tipo II in 21 pazienti, di tipo III in 40 pazienti e di tipo IV in 12 pazienti. Un ciclo di terapia con interferone alfa-2b pegilato + ribavirina è stato somministrato a 53 pazienti, 2 cicli in 15 pazienti, 3 cicli in 8 pazienti e 4 in 1 paziente. Sedici (21%) hanno manifestato iperpigmentazione. Le lesioni erano asintomatiche, tranne in un paziente che ha riportato sensazione fastidiosa alla lingua prima della comparsa dell'iperpigmentazione.

L'iperpigmentazione della mucosa orale, la melanonichia longitudinale acquisita e l'iperpigmentazione della faccia sono state riportate ciascuna in 7 pazienti (9%). Tutti i pazienti con iperpigmentazione cutanea avevano la cute di tipo III o IV e lavoravano in luoghi esposti al sole senza protezione. L'intensità della pigmentazione diminuiva progressivamente con la sospensione dell'interferone. La maggior parte dei pazienti affetti da iperpigmentazione della mucosa orale manifestava anche melanonichia mentre la maggior parte di quelli con iperpigmentazione della cute non avevano un coinvolgimento della mucosa o delle unghie; questo sembra suggerire l'esistenza di due meccanismi distinti.

La relazione temporale tra l'inizio del trattamento con interferone e l'insorgenza di pigmentazione cutanea suggerisce un ruolo del farmaco quale responsabile dell'evento. Non è comunque possibile escludere un ruolo della ribavirina, poiché tutti i pazienti di questo studio ricevevano anche ribavirina in associazione ad interferone.

Questi risultati confermano che interferone alfa può indurre un'iperpigmentazione della cute, delle unghie e delle mucose ad una frequenza molto maggiore rispetto a quanto pubblicato in uno studio precedente (*Am J Gastroenterol.* 2006;101:197-198) (21% vs 2,9%) Il meccanismo che causa iperpigmentazione durante il trattamento con interferone rimane sconosciuto. In modelli murini è stato dimostrato che interferone può sovraregolare i recettori per gli ormoni stimolanti gli α -melanociti e perciò aumentare la produzione di melanina.

In seguito a trattamento con interferon alfa, l'iperpigmentazione di cute, unghie e mucose si manifesta come evento avverso nel 21% dei pazienti, specialmente in quelli con la pelle di tipo IV, che si espongono al sole senza protezione.

I medici dovrebbero essere consapevoli di questo evento avverso dell'interferon alfa ed avvisare i pazienti (soprattutto quelli con la pelle più scura) delle possibili manifestazioni cutanee che possono verificarsi durante la terapia.

Parole chiave: interferone alfa, iperpigmentazione, studio prospettico descrittivo

Riferimenti bibliografici

Tsilika K et al. Secondary hyperpigmentation during interferon alfa treatment for chronic hepatitis C virus infection. *Lancet Dermatol*, Pubblicat on-line, 20 marzo 2013. doi:10.1001/jamadermatol.2013.1989.

Numerosità dei pazienti che hanno partecipato agli studi condotti prima dell'approvazione all'immissione in commercio dei nuovi farmaci: l'analisi di un database

A cura del Dott. Gianluca Miglio

È importante che i medici e gli altri operatori sanitari nella loro pratica quotidiana forniscano cure basate sull'evidenza. Il livello delle conoscenze sull'efficacia e sugli effetti avversi nell'uomo di un nuovo farmaco è funzione del numero di pazienti esposti al farmaco nel corso dei *trial* pre-registrativi. Se durante questi studi solo pochi pazienti avranno impiegato il farmaco, le informazioni sugli effetti avversi saranno limitate e sarà difficile determinare il bilancio beneficio-rischio.

Scopo dello studio è stato riesaminare la numerosità dei pazienti coinvolti negli studi clinici su farmaci approvati nell'Unione Europea (UE) tra il 2000 e il 2010, con particolare attenzione ai farmaci destinati a un impiego a lungo termine.

Per identificare tutti i prodotti approvati nell'UE tra il 1 gennaio 2000 e il 31 dicembre 2010 attraverso la procedura centralizzata è stato esaminato il *Community Register of Medical Products* della Commissione Europea. Sono stati inclusi nell'analisi tutte le nuove sostanze approvate, mentre sono stati esclusi i prodotti duplicati (prodotti con nomi diversi ma con identico principio attivo, stessi *dossier* e studi preclinici e clinici). Il numero dei partecipanti ai *trial* (pazienti e volontari sani) è stato ricavato dagli *European Public Assessment Report*, disponibili sul sito web dell'EMA. Dalle indicazioni è stata stabilita la durata del trattamento, che è stata classificata in: lungo termine, medio termine o breve termine. Esempi di farmaci destinati ad un impiego a lungo termine sono stati quelli indicati per il trattamento dell'asma o dell'infezione da HIV; a medio termine, quelli destinati alla cura del cancro; a breve termine, gli antimicrobici e molti analgesici. Dal numero totale dei pazienti esposti prima dell'approvazione, i prodotti sono stati attribuiti a una delle seguenti categorie: <500 pazienti, 500-1000 pazienti, 1000-2000 pazienti, 2000-5000 pazienti, >5000 pazienti.

Nel periodo considerato sono stati approvati nell'UE 200 prodotti: 161 farmaci standard e 39 farmaci orfani^a. La mediana del numero totale di pazienti coinvolti nei *trial* è stata 1708 pazienti (*range* interquartile, 968-3195 pazienti) per i farmaci standard e 438 pazienti (132-915 pazienti) per quelli orfani. Per la registrazione dei 39 farmaci orfani, in studi su 31 farmaci sono stati coinvolti in totale <1000 pazienti; quelli sui restanti 8, >1000 pazienti. Per la registrazione dei 161 farmaci standard, in studi su 90 farmaci standard sono stati coinvolti in totale <2000 pazienti; quelli su 52, 2000-5000 pazienti; quelli su 19, >5000 pazienti.

Otto/50 farmaci destinati a un impiego a breve termine sono stati studiati in *trial* che hanno coinvolto <500 pazienti; 10/50, 500-1000 pazienti; 14/50, 1000-2000 pazienti; 13/50, 2000-5000 pazienti e 5/50, >5000 pazienti. Sei/27 farmaci destinati a un impiego a medio termine sono stati studiati in *trial* che hanno coinvolto <500 pazienti; 9/27, 500-1000 pazienti; 10/27, 1000-2000 pazienti; 1/27, 2000-5000 pazienti e 1/27, >5000 pazienti. Sei/84 farmaci destinati a un impiego a lungo termine sono stati studiati in *trial* che hanno coinvolto <500

pazienti; 4/84, 500-1000 pazienti; 23/84, 1000-2000 pazienti; 38/84, 2000-5000 pazienti e 13/84, >5000 pazienti.

L'autorizzazione all'immissione in commercio di 6 farmaci considerati nell'analisi è stata successivamente sospesa o ritirata. La mediana del numero dei pazienti coinvolti nei *trial* pre-registrativi dei farmaci ancora in commercio è stata 1694 pazienti (899-3167 pazienti), mentre quella dei farmaci sospesi o ritirati dal commercio 2161 pazienti (968-5479 pazienti); la differenza tra le mediane non è risultata statisticamente significativa ($p=0,61$).

Per 41/84 farmaci destinati all'impiego a lungo termine, la sicurezza e l'efficacia sono state studiate in <1000 individui per almeno 6 mesi e per 49/84 farmaci per almeno 12 mesi. Sei/84, 33/84 e 39/84 farmaci destinati all'impiego a lungo termine sono stati assunti nel corso dei *trial* da, rispettivamente, <300 pazienti, 300-1000 pazienti e >1000 pazienti per un minimo di 6 mesi. Quattro/84, 45/84 e 25/84 farmaci destinati a un impiego a lungo termine sono stati assunti nel corso dei *trial* da, rispettivamente, <100 pazienti, 100-1000 pazienti, >1000 pazienti per un minimo di 12 mesi.

L'efficacia e la sicurezza è stata valutata nel corso di studi pre-registrativi che hanno arruolato un numero di pazienti che risultato adeguato nel caso dei farmaci destinati a un impiego a breve termine ma insufficiente nel caso dei farmaci destinati a un impiego a lungo termine.

Le dimensioni dei singoli studi e dell'intero programma di sviluppo clinico sono principalmente stabilite dalla potenza statistica necessaria alla valutazione dell'efficacia. La durata dei *trial* è invece determinata dalle indicazioni per le quali l'efficacia dovrebbe essere dimostrata. Per le valutazioni della sicurezza dei farmaci sviluppati per il trattamento a lungo termine di malattie che non mettono in pericolo di vita il paziente, sia l'EMA sia la FDA fanno riferimento alle linee guida dell'*International Conference on Harmonisation (ICH) E1* (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002747.pdf, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf), che stabiliscono le raccomandazioni su tre livelli: numero totale dei pazienti esposti almeno 1000-1500, impiego per 6 mesi da parte di 300 pazienti e impiego per almeno 12 mesi da parte di 100 pazienti. I risultati di questo studio dimostrano che questi requisiti minimi sono stati soddisfatti per circa l'80% dei nuovi farmaci approvati nell'UE.

Specialmente per i farmaci per i quali è prevista un impiego a lungo termine potrebbe essere giustificato l'aumento del numero di pazienti arruolati nei *trial* pre-registrativi. Tuttavia, ciò comporterebbe un ritardo nell'ingresso sul mercato del nuovo prodotto, conseguenza considerata inaccettabile da molti *stakeholder* (compresi i pazienti e sistemi sanitari), che richiedono un più rapido accesso ai nuovi farmaci. Occorre inoltre sottolineare che i *trial* randomizzati e controllati sufficientemente ampi da permettere di valutare con accuratezza la sicurezza e l'*effectiveness* a lungo termine sarebbero costosi e che gli studi epidemiologici nella fase *post-marketing* potrebbero essere più adeguati a questo scopo. Il livello delle conoscenze necessarie a stabilire il rapporto beneficio-rischio dei farmaci, comprese quelle sugli effetti avversi e sulla *effectiveness* nella pratica clinica, dovrebbe crescere all'aumentare del tempo d'impiego in clinica dei farmaci. L'impiego al di fuori delle condizioni restrittive dei *trial* potrebbe quindi essere l'unico modo per raggiungere una piena comprensione del profilo di sicurezza dei farmaci. In questo ambito le attività di farmacovigilanza, che coinvolgono il monitoraggio attivo dei sistemi di segnalazione spontanea, dei registri, degli studi di sicurezza *post-marketing*, assieme i piani di gestione del rischio (PGR), si sono dimostrati strumenti importanti del processo di acquisizione di conoscenze. Nuovi metodi sono stati messi in opera attraverso sia la *US Food and Drug Administration Sentinel Initiative* (<http://www.mini-sentinel.org/>; <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/default.htm>) sia il progetto *UE EU-ADR* (<http://www.eu-adr-project.com/>). Entrambi i progetti intendono realizzare un monitoraggio continuo all'emergenza di proporzioni nei dati sugli effetti avversi. Un altro strumento sono gli studi *post-marketing* promossi dalle agenzie regolatorie. Informazioni aggiuntive potrebbero arrivare anche dall'adozione dell'*adaptive licesing*. Infatti, con l'*adaptive licesing* le necessità per la prima approvazione sono meno restrittive, ma la ricerca deve continuare anche dopo l'approvazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio che rimane dipendente dai risultati prodotti. È auspicabile che questo approccio fornisca dati migliori sull'*effectiveness* nell'ambito della pratica clinica. Gli studi osservazionali sugli effetti avversi potrebbero quindi diventare un'ulteriore parte formale del *dossier* di approvazione. Infine, oltre ai classici disegni degli studi

osservazionali, nuovi metodi di studio potrebbero fornire nuovi strumenti per ulteriori analisi di sicurezza.

Parole chiave: farmaci, EMA, numerosità, studi clinici, analisi retrospettiva.

Riferimento bibliografico:

Duijnhoven et al. Number of patients studied prior to approval of new medicines: a database analysis. *PLoS Med.* 2013;10:e1001407.

Note

^aPer ottenere la designazione di "orfano" devono essere soddisfatti i seguenti criteri: il prodotto deve essere destinato al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di malattie che mettono in pericolo di vita il paziente o che siano cronicamente debilitanti. La prevalenza della condizione nell'UE deve essere non superiore a 5:10000, oppure deve essere improbabile che la commercializzazione del farmaco possa generare un ritorno sufficiente da giustificare gli investimenti richiesti per il suo sviluppo. Non può essere autorizzato un'altro soddisfacente metodo di diagnosi, prevenzione o trattamento della condizione in questione, oppure, in caso esista un altro metodo, il prodotto in esame deve fornire un significativo beneficio ai pazienti che ne sono affetti.

Mantenimento, riduzione o sospensione di etanercept dopo trattamento con etanercept e metotressato in pazienti con artrite reumatoide moderata (PRESERVE): uno studio clinico controllato e randomizzato

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Nonostante i farmaci biologici (per esempio, gli inibitori del *tumor necrosis factor*, TNF) siano essenziali nell'aumentare la probabilità di remissione e nel mantenimento di una bassa attività nei pazienti affetti da artrite reumatoide, questi trattamenti sono costosi e talvolta riservati a pazienti con malattia aggressiva. Inoltre, non sono stati condotti studi clinici per valutare gli effetti di una diminuzione di dosaggio o della sospensione del trattamento con inibitori del TNF durante la terapia di mantenimento con DMARD (*Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*, farmaci di fondo).

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare se la risposta al trattamento con dosi convenzionali di etanercept e metotressato in adulti con artrite reumatoide moderatamente attiva (nonostante il trattamento con metotressato) sia mantenuta quando le dosi di etanercept sono ridotte o il farmaco viene sospeso.

In 80 centri dell'Europa, America Latina, Asia e Australia, sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 18 e i 70 anni, con diagnosi di artrite reumatoide e attività di malattia moderata (DAS28* compreso tra 3,2 e 5,1). L'arruolamento è avvenuto tra il marzo 2008 e il settembre 2009.

Lo studio ha previsto una prima fase *open-label*, nella quale i pazienti venivano trattati con metotressato ed etanercept, ed una seconda fase in doppio cieco nella quale i pazienti venivano trattati con dosi diverse di etanercept o in cui il farmaco era sostituito da placebo.

Criterio d'inclusione dello studio è stata l'assunzione di metotressato (15-25 mg/settimana) per almeno 8 settimane. Criterio d'esclusione l'assunzione di qualsiasi altro farmaco di fondo (inclusi i farmaci biologici) nei 28 giorni precedenti l'arruolamento. Sono stati inclusi pazienti che assumevano non più di un FANS e meno di 10 mg/die di prednisone (o equivalente), ma esclusi quelli che ne assumevano di più, o avevano cambiato dosaggio negli ultimi 28 giorni o assunto prednisone per vie diverse da quella orale. Altro criterio d'esclusione è stato l'assunzione di un vaccino vivo negli ultimi 28 giorni o la presenza nell'anamnesi di tubercolosi (ultimi 2 anni).

Dopo aver completato il periodo di somministrazione *open-label* (36 settimane) i pazienti sono stati randomizzati solo se mostravano una diminuzione permanente dell'attività di malattia (DAS28 \leq 3,2 dalla settimana 12 alla 36). I pazienti potevano ricevere, solo al termine di una delle visite, fino a 2 iniezioni intra-articolari durante il periodo *open-label* e fino a tre iniezioni

nella seconda fase. Se il cortisone era stato somministrato meno di 28 giorni prima della visita, quella articolazione veniva esclusa dalla valutazione DAS28.

Durante il periodo *open-label*, sono stati somministrati 50 mg/settimana di etanercept (iniezione sottocutanea) e metotressato *per os* alla stessa dose assunta nel momento dell' visita di *screening*, ma, a giudizio del medico, è stato permesso un incremento fino a 25 mg/settimana o, se presenti effetti avversi, una diminuzione fino a 10 mg/settimana.

Al momento della randomizzazione, i pazienti sono stati divisi in tre gruppi (rapporto 1:1:1), stratificati in blocchi di 3 a seconda della risposta al trattamento (attività di malattia bassa o remissione). Nel primo gruppo i pazienti continuavano a ricevere 50 mg/settimana di etanercept, nel secondo 25 mg/settimana di etanercept e nell'ultimo placebo. Il trattamento era in doppio cieco. L'allocazione dei pazienti è stata effettuata tramite un sistema vocale interattivo una volta ricevute indicazioni dallo staff medico. Tutti i pazienti continuavano ad assumere il dosaggio di metotressato assunto nelle 8 settimane precedenti la randomizzazione, in *open-label*.

End-point primario era la proporzione di pazienti con DAS28 inferiore a 3,2 alla visita della settimana 88 (confronto tra il gruppo trattato con 50 mg etanercept e il gruppo placebo). Nel caso in cui fossero state osservate differenze, *end-point* condizionale prestabilito era effettuare lo stesso confronto prendendo in esame il gruppo di pazienti trattato con 25 mg e il gruppo placebo. *End-point* secondario era la proporzione di pazienti in remissione secondo il DAS28 (inferiore a 2,6) e secondo l'indice di attività semplificato (inferiore o uguale 3,3). È stato poi aggiunto un ulteriore *end-point* per valutare la remissione secondo la definizione ACR (*American College of Rheumatology*) e EULAR (*European League Against Rheumatism*): articolazione dolente: non più di una; articolazione gonfia: non più di una; proteina C-reattiva < 1 mg/dl; punteggio relativo alla salute globale: ≤ 1 (scala 0-10). Sono stati valutati anche numerosi altri parametri funzionali e di disabilità inclusa la proporzione di pazienti con un'attività di malattia semplificata inferiore a 11, un miglioramento del 20%, 50% e 70% delle articolazioni dolenti e gonfie (ACR20, ACR50, ACR70), risposta buona o moderata secondo EULAR, punteggio normale ($\leq 0,5$) nel questionario relativo all'indice di disabilità relativo alla salute. Infine, è stata effettuata la valutazione radiografica delle mani, polsi e piedi alla visita di baseline e alle visite delle settimane 36 e 88. L'elaborazione dei dati radiografici è stata fatta tramite l'mTSS (van der Heijde modified total Sharp score) che valuta le erosioni e lo spazio articolare. Due radiologi ignari del trattamento dei pazienti hanno quantificato le immagini di ciascun paziente senza conoscere l'ordine con le quali queste erano state ottenute ed è stata calcolata la proporzione dei pazienti che hanno mostrato una progressione < 0,5 unità/anno (non progressione).

Sono stati arruolati 834 pazienti. La *compliance* durante il trattamento *open-label* è stata di almeno l'80%, mentre durante la seconda parte dello studio è stata superiore al 98% in tutti i gruppi. I pazienti randomizzabili dopo il periodo *open-label* sono stati 604 (72%). Le caratteristiche demografiche e della malattia nei diversi gruppi di pazienti sono risultate simili. Nell'analisi sulla popolazione *intention-to-treat*, la maggior parte dei pazienti trattati con 50 e 25 mg di etanercept hanno mostrato alla settimana 88 un'attività di malattia bassa, come mostrato da una DAS28 inferiore a 3,2. Si sono trovati in questa condizione l'82,6% dei pazienti a etanercept 50 mg, il 79,1% dei pazienti a etanercept 25 mg e il 42,6% dei pazienti a placebo ($p < 0,0001$). Nel gruppo placebo, la proporzione dei pazienti in remissione è calata rapidamente dopo 36 settimane: la media della DAS28 è risultata significativamente più alta nel gruppo placebo rispetto ai gruppi etanercept a partire dalla visita della settimana 40. Anche tutti gli altri parametri valutati si sono dimostrati a favore dei pazienti trattati con etanercept rispetto al gruppo placebo. Nei pazienti trattati con etanercept è stata osservata una lieve perdita di risposta al trattamento, peraltro di molto inferiore a quella osservata nel gruppo placebo ($p < 0,0001$). Inoltre, è stata osservata una differenza significativa rispetto alla progressione radiografica della malattia. In particolare, i pazienti trattati con placebo hanno mostrato punteggi di erosione significativamente superiori rispetto ai pazienti trattati con etanercept.

Durante lo studio non sono stati osservati effetti avversi che non siano stati già descritti. Durante il trattamento in *open-label*, gli effetti avversi più frequenti sono stati cefalea (6%) e nasofaringite (5%). Il 5% dei pazienti (38) ha manifestato eventi avversi seri, i più frequenti dei quali sono stati polmonite (1%, 5 pazienti), cellulite (meno dell'1%, 2 pazienti), pielonefrite acuta (meno dell'1%, 2 pazienti), carcinoma basocellulare (meno dell'1%, 2 pazienti). Durante

il trattamento in doppio cieco, la frequenza degli effetti avversi è stata simile tra i 3 gruppi. Trecentocinquantuno dei 604 pazienti hanno avuto effetti avversi, tra cui, frequentemente, nasofaringite (17, 10 e 10 pazienti rispettivamente nei gruppi etanercept 50, etanercept 25 e placebo) e bronchite (12, 11 e 6 pazienti rispettivamente nei gruppi etanercept 50, etanercept 25 e placebo). Trentaquattro pazienti hanno avuto effetti avversi seri, tra cui, i più frequenti sono stati sepsi (1 sia sia nel gruppo etanercept 50 sia in quello placebo), infezioni del tratto urinario (2 pazienti nel gruppo placebo) e melanoma maligno (1 sia nel gruppo etanercept 50 sia in quello placebo). Due pazienti del gruppo etanercept 50 sono morti: uno per embolia polmonare, uno per setticemia.

Lo studio dimostra che la sospensione di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide che hanno raggiunto una bassa attività di malattia porta ad una riacutizzazione dell'attività della malattia. Infatti più della metà dei pazienti trattati con placebo hanno aumentato l'attività di malattia rispetto a meno di un quinto dei pazienti trattati con etanercept. Un punto forte dello studio è quello di avere valutato i pazienti affetti da artrite reumatoide con moderata attività che sono i pazienti più frequenti nella pratica clinica e di aver dimostrato che anche una dose ridotta di etanercept è associata alla prosecuzione di una buona risposta. Le differenze con la dose piena sono piccole e, probabilmente, non clinicamente significative anche se lo studio non è stato progettato per evidenziare tali differenze. Interessante è anche la dimostrazione che il metotressato non è sufficiente a bloccare i danni articolari mentre l'associazione con etanercept può bloccare l'evoluzione della malattia. La differenza tra questo studio e gli altri già pubblicati è il fatto che i pazienti qui studiati erano già in trattamento con metotressato. Per cui questi risultati potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti con artrite appena diagnosticata che appare dipendere meno dal trattamento cronico con inibitori del *tumor necrosis factor*.

In pazienti affetti da artrite moderatamente attiva, dosi convenzionali o ridotte di etanercept associate a metotressato mantengono molto più efficacemente un basso livello di attività rispetto al solo trattamento con metotressato.

Parole chiave: Studio controllato randomizzato PRESERVE, etanercept, artrite reumatoide.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dalla Wyeth che è stata acquisita dalla Pfizer nell'ottobre 2009. La stessa Wyeth è responsabile della raccolta e dell'analisi dei dati. Gli autori appartenenti all'accademia e quelli rappresentanti degli sponsor sono stati coinvolti nel disegno dello studio, nell'analisi ed interpretazione dei dati, scrittura del manoscritto e decisione di sottmetterlo. Supporto alla redazione del manoscritto è stato dato da Kim Brown e Donna McGuire (che non risultano essere autori), della UBC Scientific Solution, finanziata dalla Pfizer. Quattro autori sono impiegati della Pfizer. Una delle autrici è un'impiegata della "Innovative Health", finanziata dalla Pfizer, e ha contribuito all'analisi statistica dei dati. Altri autori hanno ricevuto denaro da parte di una serie di industrie farmaceutiche, inclusa la Pfizer.

Riferimenti bibliografici

Smolen J.S. et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 918-29.

Note:

DAS: punteggio di attività della malattia. Il punteggio di attività della malattia (DAS) è calcolato utilizzando una formula che include il conteggio delle articolazioni dolenti e tumefatte (53 e 44 rispettivamente), una valutazione dello stato di salute generale del paziente (scala da 0 a 100), ed una misura dei marcatori infiammatori circolanti. Il DAS28 è simile al DAS, ma utilizza 28 articolazioni per la valutazione. Un punteggio DAS28 superiore a 5,1 è considerato indicativo di un'alta attività di malattia, tra 5,1 e 3,2 di attività moderata, e inferiore a 3,2 di attività bassa. Un paziente con un punteggio inferiore a 2,6 è definito in remissione.

I nuovi anticoagulanti orali in aggiunta a singola o doppia terapia antiaggregante piastrinica dopo episodio di sindrome coronarica acuta: revisione sistematica e metanalisi

A cura del Dott. Vincenzo Urso

Nonostante le opportunità terapeutiche disponibili, comprendenti rivascolarizzazione o doppia terapia antiaggregante piastrinica, il paziente con episodi di sindrome coronarica acuta (*Acute, Coronary Syndrome, ACS*) rimane a rischio di eventi ischemici ricorrenti. Gli anticoagulanti antagonisti della vitamina K si sono dimostrati capaci di prevenire gli episodi ischemici dopo ACS sia in monoterapia sia in combinazione con aspirina; tuttavia, l'utilizzo di tali molecole è complicato dalla necessità di un continuo monitoraggio della coagulazione e dalle numerose interazioni con alimenti o altri farmaci. L'utilizzo dei nuovi farmaci anticoagulanti orali [inibitori diretti della trombina: ximelagatran (ritirato per epatotossicità) e dabigatran; inibitori diretti del fattore Xa: apixaban, rivaroxaban, and darexaban*] dopo episodio ACS è stato studiato negli ultimi anni. Tutti gli studi di fase II condotti con nuovi anticoagulanti orali, utilizzati in aggiunta a singola o doppia terapia antiaggregante piastrinica, hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di sanguinamenti ma non hanno avuto una potenza sufficiente per la valutazione dell'efficacia. Studi di fase III condotti su pazienti ad alto rischio di ACS hanno portato ad una prematura interruzione dello studio su apixaban a causa dell'aumento dell'incidenza di sanguinamenti senza evidenza di benefici, mentre rivaroxaban ha ridotto l'incidenza di morti cardiovascolari aumentando tuttavia il tasso di sanguinamenti maggiori. Alla luce di questi dati, il reale beneficio derivante dall'aggiunta dei nuovi anticoagulanti orali alla terapia antiaggregante piastrinica dopo un episodio di ACS risulta attualmente ancora sconosciuto.

È stata valutata l'ipotesi che l'aggiunta dei nuovi farmaci anticoagulanti orali alla terapia antiaggregante piastrinica dopo episodi di ACS comporti una diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) e l'aumento del rischio di sanguinamenti maggiori e che tali effetto dipendano dal numero di antiaggreganti piastrinici usati in concomitanza.

Sono state utilizzate come fonti di riferimento per l'identificazione degli studi: PubMed, Scopus, Web of Knowledge, le bibliografie di articoli scientifici e le personali conoscenze nel settore attraverso la partecipazione agli studi. Le ricerche sono state effettuate da due ricercatori indipendenti. Per questo lavoro sono stati utilizzati i dati provenienti da tutti gli studi clinici di fase II e III sull'impiego di nuovi anticoagulanti orali dopo un evento di ACS (ESTEEM, REDEEM, RUBY-1, APPRAISE1 e APPRAISE-2, ATLAS ACS-TIMI 46 e ATLAS ACS 2-TIMI 51) indipendentemente dalle caratteristiche dello studio. I dati raccolti comprendevano criteri di inclusione ed esclusione, tipo di intervento (randomizzazione al trattamento anticoagulante e trattamento con antiaggreganti piastrinici aspirina e/o clopidogrel, stima degli effetti derivanti dalla comparazione, tempo di *follow-up* e definizione degli *outcome* (MACE ed episodi di sanguinamento maggiore). Nello studio ESTEEM era concesso l'utilizzo di aspirina in monoterapia mentre negli studi APPRAISE1, APPRAISE2, ATLAS ACS-TIMI 46 veniva utilizzata sia la monoterapia che la duplice con aspirina e clopidogrel. Negli studi REDEEM, RUBY1 e ATLAS ACS 2-TIMI 51 la maggior parte dei pazienti riceveva doppia terapia antiaggregante piastrinica e rappresentavano rispettivamente il 98, 95, e 93% della popolazione partecipante allo studio. I pazienti eleggibili in tutti i *trial* erano uomini o donne con episodio di ACS entro 14 giorni con o senza sopraslivellamento del tratto ST. I soggetti presentavano un fattore di rischio aggiuntivo: età ≥ 65 anni, pregresso infarto acuto del miocardio (IMA), diabete mellito, scompenso cardiaco congestizio o frazione di eiezione $< 40\%$, assenza di intervento di rivascolarizzazione, insufficienza renale lieve o moderata, malattia vascolare periferica, pregresso *stroke*. I principali criteri di esclusione per tutti e 7 gli studi erano: intervento pianificato di angioplastica percutanea, trattamento in corso o pregresso con antagonisti della vitamina K, *stroke* recente, condizioni associate al rischio di sanguinamento, anemia, trombocitopenia, storia di sanguinamento maggiore. L'*outcome* composito MACE veniva definito da mortalità per tutte le cause, IMA, *stroke*. I sanguinamenti maggiori venivano valutati tramite la definizione della *Society of Thrombosis and Hemostasis*** e riportati nei *trial* con ximelagatran, dabigatran, apixaban e darexaban. I sanguinamenti minori clinicamente rilevanti erano tutti i sanguinamenti che non rientravano nella definizione di sanguinamenti

maggiore ma che causavano: ricovero per sanguinamento, trattamento medico o chirurgico, sospensione o interruzione della terapia antitrombotica. La ricerca ha identificato 168 articoli dei quali 13 erano presenti in versione *full text*. Di questi venivano identificati 7 articoli relativi a studi di fase II e III che studiavano l'utilizzo di nuovi anticoagulanti dopo episodio di ACS. Questi studi fornivano all'indagine 30866 pazienti con episodio recente ACS; di questi, 4135 (13,4%) erano trattati in monoterapia antiaggregante mentre 26731 (86,6%) in doppia terapia antiaggregante piastrinica. Tutti gli studi erano in doppio cieco, placebo controllati, con *outcome* giudicati da un comitato indipendente di valutazione. Essendo gli studi simili per criteri di inclusione/esclusione e per durata del *follow-up*, il rischio di *bias* è stato considerato basso. Nei pazienti che ricevevano aspirina in monoterapia, l'aggiunta di un nuovo anticoagulante orale determinava una riduzione media del tasso di MACE del 30%, con risultati simili per ximelagatran, apixaban e rivaroxaban ($I^2=0\%$). In tali studi il tasso di sanguinamenti clinicamente rilevanti incrementava del 79%. In pazienti in monoterapia antiaggregante il tasso a 6 mesi di MACE era di ~15% (149/1000) ed il tasso a 6 mesi di sanguinamenti clinicamente rilevanti era di ~9% (89/1000). L'aggiunta di un nuovo anticoagulante orale per 6 mesi ha prevenuto la comparsa di ~44 eventi MACE, ma ha causato ~70 eventi di sanguinamento clinicamente significativo per 1000 pazienti. In pazienti trattati con doppia terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel), l'aggiunta di un nuovo anticoagulante orale ha ridotto il tasso di MACE del 13% con differenze trascurabili tra i vari anticoagulanti orali (apixaban, rivaroxaban, dabigatran, darexaban ($I^2=0\%$), in contrasto il numero di sanguinamenti clinicamente importanti è aumentato del 134% con piccole differenze tra i diversi anticoagulanti ($I^2=19\%$). Nei pazienti in doppia terapia antiaggregante, il tasso di eventi a 6 mesi era ~3% (31/1000). L'aggiunta di un anticoagulante orale per 6 mesi preveniva ~5 MACE e causava invece ~42 ulteriori sanguinamenti clinicamente significativi per 1000 pazienti. La migliore protezione contro i MACE si otteneva aggiungendo l'anticoagulante alla singola piuttosto che alla doppia terapia antiaggregante piastrinica ($p=0,03$ per la differenza tra gli effetti). I sanguinamenti erano ridotti quando si aggiungeva l'anticoagulante alla singola piuttosto che alla doppia terapia antiaggregante piastrinica ($p=0,02$). Non si osservavano differenze significative tra molecole ad azione di inibizione diretta del fattore Xa rispetto ad inibitori diretti della trombina sia sull'incidenza di MACE che sui sanguinamenti, sia aggiungendole alla monoterapia che doppia terapia antiaggregante piastrinica ($p\geq 0,19$).

In pazienti con episodio di ACS, l'associazione di un nuovo anticoagulante orale alla terapia antiaggregante piastrinica determina una modesta riduzione di eventi cardiovascolari a discapito di un importante incremento dei sanguinamenti che risulta più pronunciato nel caso di doppia terapia antiaggregante.

Nell'editoriale di accompagnamento, il Dott. Verheugt commenta che negli ultimi venti anni sono stati fatti dei notevoli passi avanti nel trattamento del paziente con ACS tanto che la mortalità ospedaliera è passata dal 10,4% del 1994 al 6,3% del 2006. Nonostante questo, circa il 17% dei pazienti sopravvissuti ad evento di ACS andranno incontro a ricorrenza di eventi cardiovascolari in assenza di una adeguata profilassi farmacologica ed anche quando questa viene attuata, il rischio ad un anno rimane del 10%. In questa metanalisi, l'aggiunta di un anticoagulante ad una duplice terapia antiaggregante, ha incrementato l'incidenza di sanguinamenti ma a sua volta l'efficacia è pure aumentata. I punti di forza di questa indagine sono l'elevato numero di studi analizzati e il numero di pazienti coinvolti, mentre i punti deboli sono il fatto che sono stati inclusi: studi di fase II di *dose-finding* assieme a studi di fase III registrati. Negli studi di fase II la sicurezza della molecola viene particolarmente esaminata mentre in fase III l'attenzione si focalizza soprattutto sugli *endpoint* primari di efficacia. Ancora nell'analisi sono state incluse dosi elevate di molecole anticoagulanti utilizzate in fase II e mai arrivate in fase III che hanno potuto determinare una sovrastima del rischio di sanguinamenti nella metanalisi. Il comparatore di questa metanalisi è la doppia terapia antiaggregante (*standard of care* per i pazienti sopravvissuti ad episodio di ACS sia che essi vengano sottoposti o no ad intervento di angioplastica percutanea con impianti di *stent* sia che vengano trattati in maniera conservativa) vs la singola terapia; di conseguenza nell'indagine si sarebbero dovuti includere esclusivamente dati provenienti da studi di fase III che utilizzavano doppia terapia antiaggregante. L'autore osserva che solo tramite una comparazione diretta, volta a confrontare dopo episodio di ACS la doppia terapia antiaggregante da sola o in

associazione con anticoagulante orale, si potrà dimostrare quale delle due può essere più efficace e sicura. In conclusione, in prevenzione cardiovascolare secondaria, l'aggiunta di un nuovo anticoagulante orale ridurrebbe il rischio di ricorrenza di eventi ischemici di circa il 15% ma triplicherebbe il rischio di sanguinamenti.

Parole chiave: anticoagulanti orali, sindrome acuta coronarica, metanalisi.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Oldgren J et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur H J*, Advance Access published March 6, 2013, doi:10.1093/eurheartj/eh049

Verheugt FWA. Combined antiplatelet and novel oral anticoagulant therapy after acute coronary syndrome: is three a crowd? *Eur H J*, Advance Access published March 6, 2013, doi:10.1093/eurheartj/eh075

Efficacia e sicurezza di canagliflozin* in monoterapia in soggetti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico (studio CANTATA-M)

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM), quando l'intervento con la dieta e l'esercizio fisico fallisce, è indicato iniziare un trattamento con farmaci anti-iperglicemici (AHA, *AntiHyperglycaemic Agents*); tuttavia spesso questa classe di farmaci non contribuisce sufficientemente a ottenere un controllo glicemico ottimale, inoltre tali farmaci possono determinare un incremento del peso corporeo. Gli inibitori del co-trasportatore sodio/glucosio 2 (SGLT2, *Sodium Glucose co-Transporter 2*) sono una classe di farmaci in sviluppo il cui meccanismo d'azione include un effetto primario sul riassorbimento renale del glucosio. Canagliflozin è un inibitore di SGLT2, sviluppato per il trattamento del T2DM, che incrementa l'escrezione urinaria (UGE, *urinary glucose excretion*) con il risultato di ottenere un decremento del glucosio plasmatico, una lieve diuresi osmotica e un incremento della perdita calorica (4 kcal/g di glucosio), con un basso potenziale di indurre ipoglicemia. Il profilo clinico di canagliflozin suggerisce un suo utilizzo come agente terapeutico nel trattamento di pazienti con T2DM: in monoterapia nelle fasi precoci della malattia e in combinazione in quelle più tardive.

L'obiettivo dello studio CANagliflozin Treatment And Trial Analysis – Monotherapy (CANTATA-M) è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di canagliflozin paragonato a placebo in soggetti con T2DM inadeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico.

Questo studio randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, di fase 3, è stato condotto in 17 Stati ed ha incluso soggetti con T2DM sia con inadeguato controllo con la dieta e l'esercizio fisico sia in trattamento con AHA, per i quali è stato previsto un periodo di *run-in* con placebo di 2 settimane in singolo cieco. Dopo il periodo di *run-in* tutti i soggetti sono stati randomizzati al periodo di trattamento di 26 settimane, seguito da un periodo di estensione di 2 settimane in doppio cieco. I soggetti eleggibili sono stati uomini e donne di età 18-80 anni con T2DM che hanno presentato almeno uno dei seguenti criteri d'inclusione: 1) non trattamento con AHA allo *screening* e con emoglobina glicosilata (HbA1c) $\geq 7\%$ e $\leq 10\%$; 2) trattamento con AHA in monoterapia o una combinazione metformina/sulfonilurea con HbA1c $\leq 6,5\%$ e $< 9,5\%$ allo *screening* e ≥ 7 e $\leq 10\%$ e una glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*) < 15 mmol/l alla settimana -2. È stato, inoltre, condotto un sottostudio in singolo cieco in cui sono stati inseriti i soggetti con valori di HbA1c al di sopra del *range* d'inclusione: $10\% > \text{HbA1c} < 12\%$ e $\text{FPG} \leq 19,4$ mmol/l. Sono stati esclusi i soggetti che presentavano valori ripetuti di FPG > 150 mmol/l ($> 19,4$ mmol/l per il sottostudio); diabete di tipo 1, malassorbimento ereditario glucosio-galattosio, glicosuria primaria renale o malattia cardiovascolare (infarto del miocardio, angina instabile, procedure di rivascularizzazione o accidenti cerebrovascolari); trattamento

con agonisti PPAR γ , insulina, altri inibitori di SGLT2 o altri AHA eccetto se specificati nei criteri d'inclusione; eGFR (velocità di filtrazione glomerulare stimato) < 50 ml/min/1,73 m². I soggetti dello studio principale sono stati randomizzati a una dose orale giornaliera di canagliflozin 100 o 300 mg o placebo (1:1:1). I soggetti nel sottostudio sono stati randomizzati a canagliflozin 100 o 300 mg (1:1). Durante lo studio è stato iniziato un trattamento di supporto con metformina per valori elevati di FPG. L'*end-point* primario di efficacia è stato il cambiamento di HbA1c dal basale. L'*end-point* secondario è stato la percentuale di soggetti che ha raggiunto una HbA1c <7%, i cambiamenti del FPG e della pressione arteriosa (BP) sistolica e i cambiamenti percentuali dal basale del peso corporeo, del HDL-C e dei trigliceridi. Sono stati, inoltre, valutati: LDL-C, non-HDL-C, rapporto LDL-C/HDL, cambiamenti dell'apolipoproteina B (Apo B), della glicemia post-prandiale (PPG, *post-prandial glycaemia*) e negli indici di funzione della β -cellula (β CF, *β cell function*). La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate in relazione a eventi avversi (AE), test di laboratorio, esame obiettivo; sono stati valutati come AE le infezioni del tratto urinario (UTI) e le infezioni micotiche genitali. Episodi ipoglicemici anche severi sono stati documentati e confermati con misurazione della glicemia. Tra i 587 soggetti randomizzati, 584 sono stati inclusi nell'analisi mITT (*modified intent-to-treat*). In totale 77 (13,1%) soggetti hanno interrotto precocemente lo studio, 16,5% con placebo e 11,7 e 11,2%, con canagliflozin 100 e 300 mg, rispettivamente. Un numero inferiore di soggetti trattati con canagliflozin 100 e 300 mg (2,6 e 2%, rispettivamente) hanno ricevuto un trattamento di supporto, rispetto al gruppo placebo (22,7%). In totale 91 soggetti del sottostudio è stato incluso nell'analisi mITT. Undici soggetti (12,1%) hanno interrotto lo studio, con tasso d'interruzioni simile tra i gruppi canagliflozin. Canagliflozin (sia 100 che 300 mg) ha determinato una significativa riduzione del HbA1c rispetto al basale paragonato al placebo ($p < 0,001$ per entrambe le dosi di canagliflozin). Le differenze tra i cambiamenti della media dei minimi quadrati [*least squares* (LS) mean] sono state -0,91 e -1,16% per canagliflozin 100 e 300 mg rispetto al placebo. In entrambi i gruppi canagliflozin, una sostanziale riduzione di HbA1c è stata osservata dalla settimana 12. Un'ampia proporzione di soggetti ha raggiunto una HbA1c <7% ($p < 0,001$ per entrambe le dosi di canagliflozin vs placebo) e HbA1c <6,5% con canagliflozin 100 e 300 mg. Canagliflozin 100 e 300 mg ha determinato una riduzione significativamente maggiore della FPG comparata al placebo. Le differenze sono state -2,0 e -2,4 mmol/l per canagliflozin 100 e 300 mg rispetto al placebo ($p < 0,001$ per entrambe le dosi di canagliflozin). Riduzioni sostanziali della PPG sono state osservate con canagliflozin 100 e 300 mg; le differenze dei PPG dopo 2 h sono state -2,7 e -3,6 mmol/l, rispettivamente ($p < 0,001$ per entrambe le dosi di canagliflozin). Nei soggetti del sottostudio, canagliflozin 100 e 300 mg ha consentito una riduzione dal basale dei HbA1c di -2,13 e -2,56%, rispettivamente. Sono state osservate significative riduzioni dose-correlate del peso corporeo con canagliflozin 100 e 300 mg comparati al placebo ($p < 0,001$ per entrambe le dosi di canagliflozin). Canagliflozin 100 e 300 mg ha determinato cambiamenti percentuali di -2,2% (-1,9 kg) e -3,3% (-2,9 kg), rispettivamente, rispetto al placebo. Canagliflozin 100 e 300 mg sono stati associati a una riduzione statisticamente significativa della BP sistolica, in confronto al placebo (differenza -3,7 e -5,4 mmHg, rispettivamente; $p < 0,001$ per entrambe le dosi di canagliflozin) e diastolica con entrambe le dosi di canagliflozin (-1,6 e -2,0 mmHg, rispettivamente). Un incremento significativo del HDL-C è stato osservato con canagliflozin 100 e 300 mg paragonato a placebo [6,8% ($p < 0,001$) e 6,1% ($p < 0,01$), rispettivamente]. Un modesto incremento dose-correlato è stato osservato per LDL-C, con canagliflozin 100 e 300 mg (2,9 e 7,1%, rispettivamente) paragonato a placebo (1,0%). È stato osservato un incremento in Apo B (n=349) di 1,2 e 3,5% con canagliflozin 100 e 300 mg, rispettivamente e 0,9% con placebo. Miglioramenti della β CF sono stati osservati con canagliflozin 100 e 300 mg paragonati a placebo. L'incidenza di AE è stata bassa: 10 soggetti nel gruppo canagliflozin (2,6%) hanno interrotto il trattamento a causa di AE, paragonati a 2 soggetti (1,0%) nel gruppo placebo; 2 decessi si sono verificati durante il periodo di trattamento (1 placebo e 1 canagliflozin 100 mg); nessuno dei decessi è stato considerato correlato al farmaco. L'incidenza di infezioni micotiche genitali e di UTI è stata più alta con canagliflozin paragonata a placebo. La percentuale di soggetti con documentata ipoglicemia è stata simile con canagliflozin 100 e 300 mg e placebo (3,6, 3,0 e 2,6%, rispettivamente) e non è stato riportato alcun episodio di ipoglicemia severa.

Canagliflozin (100 e 300 mg) migliora significativamente il controllo glicemico, riduce il peso

corporeo ed è generalmente ben tollerato paragonato a placebo dopo 26 settimane di trattamento in soggetti con T2DM non adeguatamente controllato con la dieta e l'esercizio fisico, suggerendo che canagliflozin potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica.

Parole chiave: canagliflozin, inibitore di SGLT2, RCT di fase III.

Riferimenti bibliografici: Stenlöf K. et Al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Apr;15(4):372-82.

Note:

* In data 29 marzo 2013 FDA ha approvato il trattamento con canagliflozin compresse nel diabete mellito di tipo 2 con il brand di Invokana sviluppato da Janssen Research & Development. Il farmaco è indicato in associazione alla dieta e all'esercizio fisico.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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