IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

L’inibizione combinata di BRAF e MEK nei melanomi con le mutazioni BRAF V600

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/129146 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)

12 October 2024

SIF – Farmaci in evidenza
Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 114 del 15.12.2012

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili n® a prescrizioni n® a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto. Risultati di metanalisi dirette ed aggiustate indirette di trial clinici randomizzati
- Infusioni di bevacizumab pi½ rapide rispetto allo standard non aumentano lôincidenza di proteinuria e ipertensione
- Associazione tra la terapia con inibitori del Tumor Necrosis Factor e il rischio di infarto del miocardio in pazienti affetti da psoriasi
- Etosuccimide, acido valproico e lamotrigina nelle assenze epilettiche dellôinfanzia: risultati dopo 12 mesi di monoterapia
- Cô¯ bisogno di un ñrichiamoò nella ricerca sui vaccini per le malattie croniche
- Uso di statine e riduzione della mortalit¨ correlata al cancro
- Lôinibizione combinata di BRAF e MEK nei melanomi con le mutazioni BRAF V600
- Lôinsulina ultralenta degludec ha un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile nel diabete di tipo 2

Efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto. Risultati di metanalisi dirette ed aggiustate indirette di trial clinici randomizzati

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La trombosi venosa ¯ una condizione clinica molto diffusa, caratterizzata da elevata mortalit¨ e morbilit¨. La terapia del tromboembolismo venoso si basa su dei capisaldi fondamentali rappresentati dallôutilizzo iniziale di anticoagulanti per via parenterale e successivamente di antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo) per lunghi periodi. Sebbene gli antagonisti della vitamina K risultino efficaci nel prevenire lôestensione della trombosi e la sua ricorrenza, sono associati ad aumentato rischio di sanguinamento e necessitano di un frequente monitoraggio dellôINR. Numerose sono inoltre le interazioni con farmaci ed alimenti capaci di alterare lôefficacia o la sicurezza di tali farmaci. Nell'ultimo decennio, la ricerca farmacologica ha sviluppato diverse molecole ad attivit¨ anticoagulante somministrabili per via orale, con meccanismo dôazione selettivo diretto ad inibire i fattori della coagulazione attivati IIa o Xa. Questi farmaci sono stati largamente studiati nella profilassi del tromboembolismo venoso, nella prevenzione dello stroke ischemico nel paziente con fibrillazione atriale e nella sindrome coronarica acuta. Il ruolo dei nuovi anticoagulanti orali nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto ¯ stato studiato in diversi trial clinici randomizzati, disegnati con lo scopo di dimostrare la non inferiorit¨ di questi farmaci rispetto ai farmaci antagonisti della vitamina K. Tuttavia questi trial erano costituiti da piccole popolazioni di pazienti in studio ed hanno condotto a risultati inconcludenti o contrastanti.

Questo lavoro riporta i risultati di una revisione sistematica dei risultati finora noti, allo scopo di ottenere una migliore stima del rapporto rischio/beneficio ottenuto con lôutilizzo dei nuovi anticoagulanti orali rispetto agli antagonisti della vitamina K nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto.

Ê stata condotta una ricerca avvalendosi dei database Medline, Embase e Cochrane Library per identificare gli studi condotti sullôargomento. Ogni database ¯ stato analizzato partendo dalla sua creazione fino al 5 aprile 2012. Sono stati inclusi nellôanalisi gli abstract, mentre sono stati eliminati i duplicati. Durante la ricerca non sono stati applicati limiti di linguaggio. Le parole chiave utilizzate sono state rivaroxaban/BAY 59-739, apixaban/BMS-562247-01, edoxaban/DU-176b, betrixaban/PRT054021, darexaban/YM150, LY-517717/GW813893, TAK-442/PD0348292, dabigatran/BIBR1048, ximelagatran/AZD0837, trombosi venosa profonda, tromboflebite o embolia polmonare. Sono stati inoltre cercati anche studi in corso, tramite il sito: www.clinicaltrials.gov. La scelta degli articoli veniva affidata ad un revisore mentre due investigatori indipendenti effettuavano una valutazione degli articoli. Venivano scelti studi con manifestazioni sintomatiche di tromboembolismo venoso acuto (trombosi venosa profonda sintomatica, embolia polmonare o entrambe) trattate con i nuovi anticoagulanti orali indipendentemente da precedente utilizzo di eparina. Il trattamento di confronto era rappresentato da antagonisti della vitamina K sempre preceduti dallôutilizzo di eparina. I due investigatori estraevano i dati e le eventuali discrepanze riscontrate venivano risolte consensualmente. Lô endpoint di efficacia era rappresentato dalla ricorrenza di tromboembolismo venoso acuto mentre lôendpoint di sicurezza era rappresentato da: sanguinamenti maggiori e mortalit¨ per tutte le cause.

Sono stati identificati 20 articoli e 9 di questi sono stati utilizzati per estrapolare i dati, permettendo di analizzare circa 16.000 pazienti. Gli studi riguardavano due farmaci Xa inibitori: rivaroxaban (4 studi clinici; n=8709) ed apixaban (1 studio; n=258) e due molecole inibitrici del fattore IIa dabigatran (2 studi clinici; n=5107) e ximelagatran (2 studi clinici; n=2627). La lunghezza del follow-up variava tra gli studi in esame, andando da 2 settimane a 12 mesi. Per rivaroxaban erano presenti 2 studi di fase II (EINSTEIN-Dose and ODIXa) ed 1 studio di fase III (EINSTEIN-DVT) per quanto concerne lôutilizzo di rivaroxaban negli episodi di trombosi venosa profonda (TVP), mentre EINSTEIN-PE ¯ stato condotto in pazienti con episodi di embolia polmonare (PE). Per apixaban, uno studio di fase II (studio Botticelli) valutava lôazione del farmaco nei pazienti con TVP. Per dabigatran erano presenti uno studio di non inferiorit¨ di fase III RECOVER I che ha arruolato pazienti con TVP e EP, successivamente ripetuto nel RECOVER II, per ottenere lôapprovazione regolatoria. Per ximelagatran, gli studi

disponibili sono stati lo studio di fase 2 TRIVE I con pazienti affetti da TVP e gli studi di fase 3 TRIVE II e V con pazienti affetti da TVP ed EP.
Il rischio di bias è risultato basso per 4 studi mentre per altri 5 studi è stato definito incerto. Uno studio (RECOVER II) è stato pubblicato solo in forma di abstract, per cui non è stato possibile valutare gli eventuali bias presenti. L'analisi di efficacia (ricorrenza di TVP) è stata effettuata su 16701 pazienti mentre l'analisi di sicurezza (sanguinamenti maggiori e mortalità per tutte le cause) su 16611 pazienti. Il range di età dei pazienti andava da 54 a 60 anni e gli uomini erano il 47-54% del campione. I principali fattori di rischio associati erano rappresentati da trauma/chirurgia e precedente episodio di TVP.
L'analisi primaria è stata effettuata tramite stratificazione per nome del farmaco. Questa non ha riscontrato nessuna differenza per la ricorrenza di tromboembolismo venoso acuto tra nuovi anticoagulanti ed antagonisti della vitamina K, in ogni comparazione. L'unica molecola dimostratasi capace di ridurre i sanguinamenti maggiori è stata rivaroxaban (RR 0,57, IC 95%: 0,39 a 0,84), senza evidenza di eterogeneità tra i vari studi (I^2=0%). Non si è evidenziata nessuna differenza per gli outcome di mortalità per tutte le cause tra nuovi anticoagulanti e terapia standard, senza evidenza di eterogeneità tra i vari studi (I^2=0%). L'analisi secondaria è stata effettuata tramite stratificazione per classe farmacologica. Per la ricorrenza di tromboembolismo venoso non si è evidenziata nessuna differenza tra ciascuna delle nuove molecole e gli inibitori della vitamina K, con evidenza di eterogeneità da nessuna a media (I^2=0-17%). L'analisi per i sanguinamenti maggiori ha mostrato una minore frequenza di eventi sia con gli inibitori del fattore IIa dabigatran e ximelagatran (RR 0,68, IC 95%: 0,48-0,98) che con apixaban e rivaroxaban (0,59, 0,40-0,85). Non vi era evidenza di eterogeneità in queste comparazioni (I^2=0% per entrambi). La mortalità per tutte la cause era simile a quella osservata con gli inibitori della vitamina K per entrambe le classi dei nuovi anticoagulanti orali, con evidenza di etereogeneità da nessuna a media (I^2=0-20%). Una comparazione aggiustata indiretta è stata effettuata tra rivaroxaban e dabigatran per ciascuno dei bracci attivi di trattamento per i tre endpoint. Da questa analisi è venuto fuori un rischio relativo <1,0 a favore di rivaroxaban e >1,0 a favore di dabigatran. Per ogni endpoint non si evinceva evidenza di superiorità di un farmaco rispetto all'altro: RR 0,78 (IC 95%: 0,49-1,24) per tromboembolismo venoso acuto; RR 0,75 (IC 95%: 0,41-1,34) per sanguinamenti maggiori; e RR 0,96 (IC 95%: 0,59-1,58) per mortalità per tutte le cause.

Questa revisione sistematica dimostra che i nuovi farmaci anticoagulanti orali hanno un profilo di efficacia e di mortalità paragonabile ai classici anticoagulanti antagonisti della vitamina K. Dalla metanalisi risulta che rivaroxaban (inibitore del fattore Xa della coagulazione) presenta un rischio più basso di sanguinamenti maggiori rispetto alle altre nuove molecole anticoagulanti.

Questo lavoro presenta dei limiti, sottolineati dagli autori stessi: 1) Sono state accorpate le diagnosi di embolia polmonare con trombosi venosa profonda sotto la stessa dicitura di tromboembolismo venoso acuto, mentre gli ideatori dello studio potevano avere fondate motivazioni per separare le due presentazioni cliniche della malattia; 2) Alcuni trial per apixaban (clinicaltrials.gov NCT00643201) ed edoxaban (clinicaltrials.gov NCT009861154) sono attualmente in corso quindi non completamente valutabili; 3) La durata del follow-up e del trattamento variava notevolmente tra i vari trial, limitando la capacità di interpretazione dell'analisi per specifico periodo di trattamento; 4) Infine, come spesso accade per altri studi clinici, i pazienti in studio sono frequentemente più giovani ed attentamente monitorati rispetto alla popolazione generale affetta da tromboembolismo venoso, non permettendo una generalizzazione dei risultati emergenti dall'indagine. Infine, sebbene rivaroxaban si sia dimostrato il farmaco con minor rischio di sanguinamenti maggiori, è giusto sottolineare che la popolazione trattata con rivaroxaban rappresentava il 53% dell'intera metanalisi, quindi tale riscontro potrebbe essere stato permesso dall'ampiezza del campione analizzato.

Parole chiave: metanalisi, tromboembolismo, anticoagulanti orali.

Riferimento bibliografico:
Benjamin D Fox et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2012;345:e7498.

Infusioni di bevacizumab più rapide rispetto allo standard non aumentano l'incidenza di proteinuria e ipertensione

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

La possibilità di ridurre i tempi di infusione di bevacizumab rispetto allo standard attuale, non è stata ancora considerata dalle linee guida, a causa della mancanza di dati di sicurezza e delle preoccupazioni relative ad effetti tossici indotti dal farmaco. Il protocollo standard prevede che la prima infusione avvenga in 90 min, la seconda in 60 min e le successive in 30 min, se tollerate. Bevacizumab può causare anche reazioni avverse gravi quali proteinuria e ipertensione. Uno studio ha dimostrato che infusioni più rapide di bevacizumab (dose totale 5 mg/kg, in infusione a 0,5 mg/kg/min, tempo di infusione totale) possono essere effettuate senza aumentare il rischio di reazioni di ipersensibilità (J Clin Oncol 2007;25:2691-5), ma non sono stati presi in esame l'incidenza di proteinuria e ipertensione.

L'obiettivo primario di questo studio consiste nella valutazione dell'incidenza di proteinuria nei pazienti trattati con infusioni più rapide di bevacizumab (0,5 mg/kg/min) mentre l'obiettivo secondario è rappresentato dalla valutazione dell'incidenza di ipertensione.

Questo studio prospettico, multicentrico, osservazionale è stato condotto negli USA su pazienti candidati al trattamento con bevacizumab. I centri partecipanti sono stati il Veterans Affair North Texas Health Care System, Parkland Health and Hospital System e Simmons Cancer Center in Dallas, Texas. Lo studio ha arruolato pazienti con età >18 anni, trattati con bevacizumab a dosi <10 mg/kg. Sono stati esclusi dallo studio pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia con bevacizumab. Lo studio prevedeva un braccio prospettico nel quale i pazienti erano stati trattati con infusioni di bevacizumab alla velocità di 0,5 mg/kg/min, e un braccio retrospettivo di controllo, nel quale erano compresi pazienti che avevano ricevuto bevacizumab alla velocità di infusione standard. Al basale, sono stati registrati la prima dose di bevacizumab, i valori delle proteine nelle urine, la creatinina e i valori pressori. Successivamente sono stati misurati i valori di proteine nelle urine e di creatinina in ogni altro ciclo di bevacizumab. I valori pressori sono stati rilevati prima di ogni ciclo di bevacizumab. Il ricorso ad un farmaco antipertensivo è stato valutato come misura di esito nell'analisi se assunto per la prima volta durante il periodo di studio. Al basale, sono stati registrati i dati demografici dei pazienti e la storia medica pertinente, inclusa ipertensione, insufficienza renale cronica, diabete mellito e obesità. Inoltre è stato registrato l'uso concomitante di farmaci nefrotossici, nefroprotettivi e antipertensivi. La diagnosi oncologica e lo stadio di malattia sono stati verificati attraverso i report della patologia e le note cliniche oncologiche. I pazienti sono stati seguiti fino all'insorgenza di proteinuria (quadro che giustifica la sospensione di bevacizumab), alla sospensione di bevacizumab per progressione della patologia, all'interruzione volontaria del trattamento da parte del paziente o alla sospensione della terapia determinata dall'insorgenza di altre reazioni gravi. La proteinuria è stata misurata tramite l'analisi delle urine (UA) o con dipstick urinario. Se i pazienti presentavano proteinuria di grado 2 [proteine 2+ (circa 100 mg/dL) fino a <300 mg/dL su dipstick urinario] o maggiore, poteva essere effettuato a discrezione del medico l'esame delle urine nelle 24h o il calcolo del rapporto tra le concentrazioni urinarie di proteine e creatinina (urine protein to creatinina – UPC). I pazienti erano inclusi nell'analisi se avevano ricevuto almeno una dose di bevacizumab ed avevano avuto almeno una valutazione delle proteine nelle urine dopo infusione del farmaco. I pazienti con gruppo di controllo storico sono stati identificati ciascuno attraverso i registri di prescrizione/dispensazione di bevacizumab. Sono state inoltre registrate le informazioni demografiche incluse l'età, il sesso, il peso, l'altezza, le patologie concomitanti, e i farmaci concomitanti al basale. Sono stati raccolti per la valutazione i dati riguardanti i regimi chemioterapici incluse date, durata di infusione della dose e schemi terapeutici. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dall'incidenza di proteinuria. Proteinuria è stata definita come ≥1 mg/dl con UA, ≥30 mg/dL proteine con dipstick, ≥150 mg proteine nella raccolta delle urine nelle 24 h o ≥300 mg/g per l'UPC. L'endpoint secondario dello studio era valutare l'incidenza di ipertensione. I risultati del braccio prospettico sono stati valutati individualmente e sono stati confrontati con i dati retrospettivi dei pazienti che ricevevano infusioni standard di bevacizumab. La significatività statistica è stata definita con un valore $p < 0,05$. Il test log-rank è stato utilizzato per valutare i giorni intercorsi all'insorgenza di proteinuria e ipertensione.

Sono state effettuate analisi univariate e multivariate per valutare l'effetto di potenziali variabili di confondimento (7,5 mg/kg di bevacizumab, dosi cumulative di bevacizumab, età o storia di ipertensione) che possono aumentare o diminuire il rischio di proteinuria o ipertensione.
Sessantatre pazienti hanno ricevuto un totale di 392 dosi di bevacizumab con infusione di durata minore. Diciannove pazienti (30,2%) hanno manifestato proteinuria durante il trattamento con bevacizumab. Dei 19 pazienti, 13 hanno avuto proteinuria di grado 1, e 6 proteinuria di grado 2. Nove dei pazienti hanno avuto proteinuria di grado 3 o 4. Ipertensione è stata riportata in 32 pazienti (50,8%) trattati con bevacizumab. Dodici pazienti (19%) hanno sviluppato ipertensione di grado ≥3. L'incidenza di proteinuria e ipertensione è stata rispettivamente del 38,3% e 56,6%, nei pazienti (N=120, 1347 infusioni) che hanno ricevuto infusioni a durata standard di bevacizumab. L'incidenza globale di proteinuria, proteinuria di grado 1, 2 e 3/4 nel gruppo trattato con bevacizumab a maggiore velocità di infusione rispetto allo standard non differiva significativamente da quella registrata nel gruppo di controllo. Le stesse considerazioni valgono per l'incidenza generale di ipertensione, e per l'ipertensione di grado 1, 2 e 3/4. L'analisi di regressione univariata ha mostrato un aumento significativo del rischio di ipertensione di qualsiasi grado nei pazienti trattati con più di 4 cicli di bevacizumab sia nel gruppo a velocità di infusione aumentata (OR: 4,01; IC95%: 1,41-11,44) che in quello standard (OR: 5,45; IC95%: 2,08-14,24).
Questo è il primo studio che ha valutato l'incidenza di proteinuria e ipertensione nei pazienti che hanno ricevuto infusioni di bevacizumab con durata inferiore allo standard. I pazienti in studio, che hanno ricevuto infusioni di bevacizumab a dosi di 0.5 mg/kg/min, non hanno mostrato un aumento del rischio di proteinuria in confronto alle dosi standard di bevacizumab. L'incidenza complessiva di ipertensione e proteinuria è risultata simile tra i due bracci di trattamento dello studio; questo suggerisce un'influenza marginale dell'aumento della velocità di infusione sul grado di tossicità di bevacizumab. L'analisi di regressione logistica non ha dimostrato una correlazione tra le dosi cumulative di bevacizumab e l'aumento del rischio di proteinuria.

Infusioni più rapide di bevacizumab (0,5 mg/kg/min) rispetto all'infusione alla velocità standard non aumentano il rischio di proteinuria e ipertensione.

Parole chiave: bevacizumab, proteinuria e ipertensione, studio osservazionale prospettico

Conflitto di interessi: Uno degli autori dichiara di aver ricevuto in passato finanziamenti per la ricerca da Genentech.

Riferimento bibliografico:
Shah SR et al. Shorter bevacizumab infusions do not increase the incidence of proteinuria and hypertension. Annals of Oncology, Epub ahead of print, Nov 21, 2012; doi:10.1093/annonc/mds593.

Associazione tra la terapia con inibitori del Tumor Necrosis Factor e il rischio di infarto del miocardio in pazienti affetti da psoriasi

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La psoriasi è una malattia cronica della pelle che colpisce approssimativamente il 2-3% della popolazione. Oltre alle manifestazioni cutanee, la psoriasi presenta uno stato infiammatorio sistemico che è associato ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari (es. obesità, diabete mellito di tipo II, ipertensione, dislipidemie, aterosclerosi e infarto miocardico). Tale patologia è, inoltre, associata a comportamenti che da soli possono incrementare il rischio cardiovascolare, come l'uso di alcool e il fumo. Ad oggi, non sono stati ancora studiati gli effetti che può avere il trattamento sistemico per la psoriasi sul rischio cardiovascolare. E' stato, tuttavia, suggerito che l'uso del metotrexato, probabilmente per le sue caratteristiche antinfiammatorie, possa ridurre l'insorgenza di patologie vascolari in pazienti con psoriasi. Lo stesso effetto non è stato, invece, descritto con etanercept, infliximab o adalimumab.

Lo studio retrospettivo di coorte ha valutato se i pazienti affetti da psoriasi e trattati con gli inibitori del TNF presentano una riduzione del rischio di infarto del miocardio (IM) rispetto ai pazienti non trattati con gli inibitori del TNF (es. pazienti sottoposti a fototerapia o trattati con farmaci orali o locali).

Lo studio retrospettivo di coorte è stato condotto estraendo i dati dal database elettronico dell'organizzazione sanitaria 'Kaiser Permanente Southern California' (KPSC, che assiste circa 3,2 milioni di persone, ossia il 15% dell'intera popolazione) dal 1 Gennaio 2004 al 30 Novembre 2010. I pazienti eleggibili dovevano presentare diagnosi di psoriasi o artrite psoriasica. I criteri di esclusione prevedevano una storia antecedente documentata di IM. I pazienti selezionati sono stati divisi in 3 coorti. Nella prima coorte sono stati inclusi i pazienti affetti da psoriasi in trattamento con etanercept, infliximab o adalimumab per almeno 2 mesi consecutivi (senza tener conto di modifiche del trattamento, sospensione o riutilizzo dell'inibitore del TNF o l'uso combinato con farmaci orali o fototerapia). Nella seconda coorte sono stati inclusi i pazienti, che non avevano mai assunto precedentemente gli inibitori del TNF e che assumevano farmaci orali (es. ciclosporina, acitretina e metotrexato) o fototerapia (con UVB, UVB a banda ristretta o UVA-psoralene). La terza coorte ha incluso, infine, i pazienti non trattati nè con gli inibitori del TNF nè con farmaci orali o fototerapia, ma trattati con farmaci topici. Nell'analisi delle covariate si è tenuto conto dei comuni fattori di rischio cardiovascolare, quali diabete mellito, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità (BMI > 30) e uso di farmaci che potrebbero influire sull'incidenza del rischio cardiovascolare, quali statine e beta-bloccanti. Il periodo di follow-up è stato terminato in caso di: primo episodio di infarto del miocardio fatale e non fatale, morte durante lo studio, uscita dall'organizzazione KPSC o dopo il 28 Ottobre 2011, data di fine studio. Per i pazienti che non hanno manifestato alcun episodio menzionato, si è utilizzata come data di fine studio quella relativa all'ultimo visita antecedente al 28 Ottobre 2011. L'analisi primaria è stata condotta utilizzando il metodo di regressione univariata di Cox al fine di stabilire la potenziale associazione tra ogni covariata e l'esito. Nell'ambito delle 3 coorti, sono state, inoltre, eseguite delle subanalisi, aggiustando per ogni fattore di rischio cardiovascolare e per ogni farmaco in grado di ridurre il rischio di IM, oltre all'età, sesso e anno-persona. L'analisi di regressione di Poisson è stata, invece, impiegata per esaminare l'incidenza di IM in ogni gruppo in trattamento.
Nel periodo preso in considerazione, è stata osservata una coorte totale di 8845 pazienti affetti da psoriasi. Dei 3.217.376 membri dell'organizzazione KPSC, nel 2008, vi erano 18.726 (0,58%) pazienti con diagnosi di psoriasi, 1759 (0,06%) con diagnosi di artrite psoriasica, 1170 (0,04%) con entrambe le condizioni e 19.315 (0,60%) con qualsiasi altra malattia psoriasica. L'età media della coorte totale era di 52,8 anni e il 50% era rappresentato da maschi. In tale coorte, 5075 (57,4%) pazienti, che non erano trattati con terapia sistemica o fototerapia, sono stati assegnati alla coorte in trattamento con agenti topici. Dei pazienti rimanenti, 1673 (18,9%) sono stati trattati con gli inibitori del TNF per almeno due mesi consecutivi e 2097 (23,7%) con agenti orali o con fototerapia.
La coorte è stata osservata per 4,3 anni, con ben 42.424 follow-up anni/paziente. I dati relativi a 8624 pazienti (97,5%) sono stati eliminati a causa di: morte in 402 (4,5%) casi, interruzione dell'adesione alla KPSC in 1818 (20,6%) casi, mentre 6404 (72%) pazienti sono stati osservati fino alla fine dello studio. Nell'ambito dell'intera coorte, sono stati registrati 221 (2,5%) episodi di IM, con una percentuale complessiva di 5,21 per 1000 anni/paziente. L'incidenza di IM nei pazienti trattati con anti-TNF, farmaci orali/fototerapia e farmaci topici è stata rispettivamente di 3,05, 3,85 e 6,73 per 1000 anni-paziente ($p < 0,001$).
Dal confronto diretto tra le tre coorti, è emerso che, rispetto al trattamento topico, la terapia con gli anti-TNF ha determinato una riduzione statisticamente rilevante dell'incidenza di IM del 55%, mentre il trattamento con agenti orali/fototerapia ha mostrato una diminuzione del 43%. Invece, dal confronto tra gli anti-TNF e gli agenti orali/fototerapia si è avuta una diminuzione non significativa dell'incidenza di IM del 21%.
La durata media della terapia con anti-TNF è stata di 685 giorni. Aggiustando i dati per caratteristiche comuni e farmaci in grado di ridurre il rischio cardiovascolare, l'uso degli anti-TNF è stato associato ad un HR di incidenza di IM più basso del 50% (HR=0,50; IC95%:0,32-0,79) paragonato all'uso degli agenti topici, mentre l'uso degli agenti orali/fototerapia è stato associato ad un HR più basso del 46% (HR=0,54; IC95%:0,38-0,77). L'aumentare dell'età, il

sesso maschile, i classici fattori di rischio di IM sono risultati fortemente correlati ad un maggior rischio di IM nella coorte di pazienti con psoriasi. L'uso di statine è stato associato ad un effetto protettivo, mentre i beta-bloccanti non hanno mostrato risultati statisticamente significativi. L'artrite psoriasica è stata, inoltre, correlata ad un aumento del 63% di rischio di IM paragonata a psoriasi senza artrite. Nell'analisi di sensitività, il dato ottenuto dal confronto sia per gli anti-TNF che per il metotrexato rispetto agli agenti topici è risultato simile (rispettivamente HR=0,50; IC95%:0,32-0,81 e HR=0,52; IC95%:0,31-0,85). Nel modello multivariato in cui si è stratificato per età, è emerso che, nella coorte di pazienti con età ≤60 anni, la terapia con anti-TNF presentava un'incidenza di IM significativamente più bassa del 54% (HR=0,46; IC95%: 0,25-0,88) rispetto all'uso di agenti topici. La terapia con farmaci orali/fototerapia ha determinato una riduzione non significativa del 40% (HR=0,60; IC95%: 0,34-1,03) rispetto alla stessa coorte. Per quanto riguarda la coorte di pazienti con età >60 anni, la terapia con anti-TNF ha mostrato un'incidenza di IM significativamente più bassa del 68% (HR=0,32; IC95%: 0,14-0,73) rispetto all'uso di agenti topici; anche la terapia con farmaci orali/fototerapia ha determinato una riduzione significativa del 65% (HR=0,35; IC95%: 0,21-0,59) rispetto alla stessa coorte.
Tenuto conto della durata media della terapia con anti-TNF (685 giorni), è stato osservato, infine, che la terapia con tali farmaci di durata maggiore non è associata ad un rischio più alto di IM (HR=1,36; IC95%:0,64-2,90; P=0,43) rispetto ad una durata inferiore.

Lo studio retrospettivo di coorte ha evidenziato che l'uso degli inibitori del TNF e la terapia orale/fototerapia nei pazienti affetti da psoriasi sono associati ad una riduzione statisticamente significativa (rispettivamente del 50% e 46%) del rischio di infarto del miocardio rispetto alla terapia topica.

Secondo gli autori, sembra che il trattamento della psoriasi con una terapia aggressiva (che, quindi, riduce lo stato infiammatorio) possa ridurre il rischio di IM. Inoltre, il trattamento con anti-TNF e agenti orali/fototerapia sembra che abbia un maggiore effetto protettivo nella coorte di pazienti di età ≥60 anni rispetto alla coorte di pazienti di età inferiore. Questo perché i pazienti >60 presentano con maggiore probabilità di diabete mellito di tipo II e il trattamento con anti-TNF può abbassare l'incidenza di tale diabete. I livelli elevati di proteina C reattiva (PCR), un fattore importante per l'incremento del rischio di IM, possono essere ridotti dal trattamento con statine che, pertanto, contribuiscono a ridurre l'incidenza di IM, così come di ictus ed altri eventi cardiovascolari.
Gli autori hanno, inoltre, evidenziato alcuni punti di forza dello studio. Il primo riguarda la completezza e l'accuratezza dei dati dell'organizzazione KPSC, in termini di diagnosi di psoriasi, IM o altre comorbilità, dati di prescrizione dei farmaci per più del 90%, numero elevato di pazienti affetti da psoriasi e alta adesione dei membri al KPSC. E' stato, infatti, possibile raccogliere dati cumulativi per tutti i follow-up, garantendo allo studio una adeguata potenza al fine di determinare anche eventi rari, come l'IM. Inoltre, i risultati dello studio sono generalizzabili anche a pazienti affetti da psoriasi provenienti da popolazioni etnicamente differenti. I limiti di tale studio riguardano, invece, il fatto che la gravità della psoriasi, valutata secondo l'indice "Psoriasis Area and Severity index" o come area della superficie corporea, non è disponibile. Pertanto, è possibile che pazienti con psoriasi severa non abbiano ricevuto terapia sistemica e siano stati così collocati nella coorte di pazienti assuntori di agenti topici. Sono stati, inoltre, inclusi nello studio pazienti con tutti i tipi di diabete e non solo quelli con diabete di tipo 2; peraltro, la misura del girovita e non l'indice di massa corporea è il miglior indicatore delle patologie correlate all'obesità. Un altro limite riguarda la mancata inclusione, nei modelli di analisi, di tutti i farmaci che possono influire sul rischio di IM, come gli antinfiammatori non steroidei da banco (es. aspirina). Non si è tenuto, inoltre, conto della durata del trattamento e del dosaggio di statine, metotrexato e beta-bloccanti.

Parole chiave: inibitori del TNF, psoriasi, infarto del miocardio.

Conflitti d'interesse: Un autore ha dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da Aziende Farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:
Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy and Myocardial Infarction Risk in Patients With Psoriasis. Arch Dermatol. 2012;148(11):1244-1250.

Etosuccimide, acido valproico e lamotrigina nelle assenze epilettiche dell'infanzia: risultati dopo 12 mesi di monoterapia

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'assenza epilettica dell'infanzia è la più comune sindrome epilettica dell'infanzia rappresentando il 10-17% di tutte le epilessie del bambino (6,3–8/100000 in bambini con meno di 15 anni). Nonostante ciò non sono stati pubblicati trial clinici di classe I o II che valutino in modo comparativo gli effetti a lungo termine dei farmaci più utilizzati nel monotrattamento di questa patologia (etosuccimide, lamotrigina e acido valproico). Il presente studio è la continuazione di uno studio già pubblicato che ha valutato gli effetti dei 3 farmaci a 16-20 settimane (N Engl J Med 2010, 362: 790–799).

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti terapeutici ed avversi di etosuccimide, lamotrigina e acido valproico in pazienti affetti da assenza epilettica dopo 12 mesi di trattamento.

Lo studio è stato condotto in doppio cieco in seguito a randomizzazione, con la possibilità, per i pazienti che non rispondevano al trattamento, di passare ad uno studio open label con uno degli altri due farmaci. Le prime 16-20 settimane sono state definite come "fase di titolazione"; dopo di che gli autori parlano di "fase di trattamento". Durante la fase di titolazione le visite sono state effettuate ogni 4 settimane, con una telefonata alla settimana 2. Durante la fase di trattamento, le visite sono state effettuate alla settimana 26 e, poi, ogni 3 mesi, fino al momento in cui il paziente non raggiungeva il traguardo dei 24 mesi senza crisi e veniva prescritta una riduzione della dose.
Criteri d'inclusione sono stati: 1) diagnosi di assenza epilettica dell'infanzia come definita dalla lega internazionale contro l'epilessia (1989), 2) un ECG intercrisi con onde di circa 3 Hz bilaterali, sincrone e simmetriche e la registrazione di almeno una crisi della durata minima di 3 secondi, 3) una età compresa tra i 2 anni e mezzo e i 13 anni all'inclusione, 4) un peso di almeno 10 kg ed altri criteri relativi alla funzionalità epatica e alla crasi ematica. Le adolescenti erano incluse se premenarca e/o se s'impegnavano a non avere rapporti sessuali quando fertili.
Criteri di esclusione: 1) essere stati trattati con un antiepilettico per un periodo superiore ai 7 giorni, 2) anamnesi per malattie psichiatriche rilevanti, 3) per autismo, 4) per convulsioni non febbrili diverse dalle assenze, 5) segni e sintomi consistenti con una diagnosi di assenza giovanile o epilessia mioclonica giovanile, 6) anamnesi o presenza di malattia medica grave, 7) anamnesi di reazioni dermatologiche severe a farmaci (Stevens-Johnson, ad esempio), 8) uso di contraccettivo sistemico.
I pazienti sono stati randomizzati in ugual misura ai tre trattamenti e stratificati per età (<6 anni e >6 anni). Nel caso in cui il paziente non rispondesse al dosaggio iniziale, il dosaggio dei trattamenti è stato incrementato ogni 1-2 settimane, se tollerato, fino alla settimana 16. La dose massima per etosuccimide è stata 60 mg/kg/die (massimo 2 g/die), per l'acido valproico è stata 60 mg/kg/die (massimo 3 g/die), per lamotrigina è stata 12 mg/kg/die (massimo 600 mg/die). Fino alla sedicesima settimana è stato considerato fallimento terapeutico la comparsa di effetti avversi intollerabili o di convulsioni tonico-cloniche generalizzate. Durante la fase di titolazione e la visita alla settimana 16-20, il paziente è stato considerato libero da crisi se non aveva avuto: 1) crisi epilettiche dall'ultima visita, 2) crisi epilettiche durante l'iperventilazione di 5 minuti davanti al clinico, 3) segni di epilessia durante un ECG della durata di 1 ora in paziente sveglio. Nel caso in cui il paziente non avesse raggiunto la dose massima, alla settimana 16 il dosaggio veniva aumentato un'ultima volta e il paziente rivalutato alla settimana 20. I pazienti liberi da fallimento terapeutico alla settimana 20 sono entrati nella seconda parte dello studio (fase del trattamento).
Quando alle visite delle settimane 16 e 20 erano ancora presenti crisi, è stato dichiarato fallimento terapeutico, il trattamento è stato sospeso gradatamente e iniziato uno degli altri trattamenti.
Primo obiettivo dello studio relativamente all'efficacia è stato il controllo della malattia a 12 mesi (pazienti liberi da fallimento terapeutico). E' stato considerato fallimento terapeutico anche il ritiro dallo studio per qualsiasi ragione. Primo obiettivo dello studio relativamente agli effetti cognitivi è stato quello di valutare l'influenza del trattamento sul Conners' Continuous

Performance Test (è un test neuropsicologico che misura l'attenzione costante e selettiva e l'impulsività) dei pazienti arruolati con un'età superiore ai 4 anni. Dal momento che obiettivo dello studio era quello di individuare quale fosse il trattamento migliore, è stato stabilito un algoritmo per pesare i diversi effetti. Questo algoritmo dava peso in ordine decrescente alla risposta terapeutica, agli effetti sull'attenzione, sul comportamento (Child Behavior Checklist scores, metodo validato per identificare problemi comportamentali nel bambini) e, infine, sulla qualità di vita. In questo studio non sono stati riportati gli effetti sul comportamento e quelli sulla qualità di vita.
Sono stati arruolati 453 bambini da Luglio 2004 a Ottobre 2007, ma 7 sono stati esclusi alla visita di baseline in seguito alla presenza di uno dei criteri di esclusione. Lo studio, multicentrico, ha previsto l'arruolamento in 32 siti statunitensi. L'età media è risultata essere d7 anni e 5 mesi, 72% erano i bianchi, 19% afro-americani e 22% ispanici.
Il 37% dei pazienti è risultato "paziente libero da fallimento terapeutico" dopo 12 mesi di trattamento. La risposta a etosuccimide e acido valproico (45% e 44%, rispettivamente) è stata superiore a quella alla lamotrigina (21%) con un OR di 3,1 (IC 95% 1,8-5,3) e di 2,9 (IC 95% 1,7-5,0) rispettivamente. Negli altri pazienti, le cause più comuni di fallimento sono state: mancanza di controllo del fenomeno epilettico (28%) e effetti avversi intollerabili (26%). Il gruppo trattato con lamotrigina era quello in cui il fallimento terapeutico era dovuto alla mancanza di controllo del fenomeno epilettico, mentre il gruppo trattato con acido valproico era quello con maggiore frequenza di effetti avversi intollerabili. Tredici pazienti hanno sospeso il trattamento a causa di un incremento del BMI; di questi 12 erano trattati con acido valproico. Quattordici pazienti hanno sospeso il trattamento a causa di rash cutanei; di questi 6 erano trattati con lamotrigina, 6 erano trattati con etosuccimide e 2 erano trattati con acido valproico. Solo l'1% dei pazienti trattati con acido valproico o etosuccimide che rispondevano al trattamento durante la fase di titolazione ha avuto crisi epilettiche durante la seconda fase. Una frequenza superiore si è osservata nel gruppo trattato con lamotrigina (5%). I più comuni tra gli effetti avversi osservati sono stati fatica e cefalea.
Per quanto riguarda l'altro end-point primario (test sull'attenzione), nel gruppo trattato con acido valproico è stato osservato un numero più alto di pazienti (56%) che alla visita del mese 12 avevano un punteggio superiore a 0,6 (cioè presentavano problemi dell'attenzione, anche se non è questo il punteggio che indirizza la diagnosi verso una diagnosi di disturbo da deficit di attenzione). Questa percentuale risultava decisamente ridotta nei gruppi trattati con etosuccimide (29%) e lamotrigina (27%) e la differenza percentuale era significativa ($p<0,001$) anche dopo le correzioni effettuate sulla base del punteggio alla baseline. Analizzando i dati in modo diverso, solo nel gruppo trattato con acido valproico un certo numero di bambini è passato da un indice normale ad uno patologico.
Non c'è spiegazione per la differenza tra i risultati ottenuti con la lamotrigina in questo studio e quelli ottenuti con studi più piccoli e open label che riportavano una superiore attività della lamotrigina. Infatti, le dosi utilizzate e gli end-point sono stati simili in questi studi e nel presente. Mentre il dato della scarsa efficacia della lamotrigina conferma quello già pubblicato nello studio a breve termine (N Engl J Med 2010, 362: 790–799), il dato di un'alta frequenza di abbandono della terapia con acido valproico è una novità. L'aumento di peso dei pazienti trattati con acido valproico è già stato descritto (9-44% dei pazienti trattati) ma si riteneva comparisse durante i primi tre mesi di trattamento. In questo studio, al contrario, l'effetto si è manifestato più tardivamente (mediana di 6,8 mesi).
Questo, è il primo studio randomizzato e controllato che rispetta i criteri dell'International League Against Epilepsy per un'evidenza di classe I. I risultati di questo studio dimostrano che etosuccimide è la terapia ottimale per le assenze epilettiche dell'infanzia. La conclusione deriva da una migliore efficacia rispetto alla lamotrigina e da un minor numero di effetti avversi rispetto all'acido valproico. D'altra parte occorre sottolineare che anche questo farmaco non riesce a controllare la sintomatologia nel 55% dei pazienti.

Lo studio valuta efficacia e effetti avversi di etosuccimide, acido valproico e lamotrigina nel trattamento delle assenze epilettiche dell'infanzia e dimostra che l'etosuccimide è il farmaco di prima scelta nel monotrattamento di questa patologia.

Parole chiave: trial clinico randomizzato, trattamento delle assenze epilettiche,.

Conflitti di interesse: I produttori dei farmaci (Pfizer Inc., Abbott Laboratories e GlaxoSmithKline) hanno fornito gratuitamente il farmaco ma non avuto altro ruolo nello studio. Diversi autori hanno avuto finanaizamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende Farmceutiche.

Riferimenti bibliografici

Glauser TA et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. Epilepsia. 2012 Nov 21. doi: 10.1111/epi.12028.

C'è bisogno di un "richiamo" nella ricerca sui vaccini per le malattie croniche

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

A luglio di quest'anno è stato propagandato l'imminente lancio di un vaccino per l'obesità che permetterebbe il consumo illimitato di alimenti ricchi di grassi senza il prevedibile incremento di peso. Questa prospettiva si basa sui risultati ottenuti sui topi trattati con il vaccino contro l'ormone somatostatina e alimentati con una dieta ricca in grassi che hanno avuto un aumento di peso significativamente minore rispetto agli animali di controllo. "Migliaia di persone ci hanno chiesto di partecipare come volontari ai trial clinici", afferma Keith Haffer (South Dakota, Braasch Biotech), responsabile degli studi sugli animali. Supportata da diverse industrie Sud Americane, Braasch Biotech ha pianificato l'inizio dei trial clinici alla fine del 2013.

Se malattie croniche come l'obesità, l'asma, le patologie correlate al fumo potranno essere prevenute con l'uso di vaccini rimane una questione da chiarire.

Se è difficile sviluppare e ottenere l'approvazione di vaccini tradizionali diretti verso batteri o virus, ancora più complicato è ottenerne altri capaci di stimolare il sistema immunitario ad agire contro molecole implicate in malattie cronica come l'obesità. In questi anni sono stati propagandati promettenti vaccini per l'ipertensione, l'asma, la malattia di Alzheimer, l'obesità e il fumo (come fattore di rischio per cardiopatie, cancro, ictus e altro). Tutti si sono però dimostrati dei fallimenti e degli insuccessi. Nel 2002, per esempio, un vaccino che stimolava la produzione di anticorpi contro la proteina β-amiloide, che si accumula nel cervello dei pazienti con la malattia di Alzheimer, ha subito una battuta d'arresto quando il 6% dei soggetti inclusi nel trial clinico e trattati con il vaccino hanno sviluppato una grave infiammazione cerebrale. Chi sviluppa vaccini rileva anche un problema "psicosociale", afferma Kim Janda (Scripps Research Institute di San Diego), che ha lavorato su vaccini per l'obesità, il fumo e la dipendenza da farmaci per 30 anni. La società valuta la dipendenza o l'obesità come carenza di moralità, piuttosto che come malattie croniche. Quindi è difficile persuadere le industrie farmaceutiche e la popolazione generale ad investire nello sviluppo di terapie per trattare qualcosa che è percepita come una mancanza di volontà.
Martin Bachmann (in precedenza della Cytos Biotechnology) aggiunge: "Noi sappiamo perché abbiamo fallito in precedenza e che ci sono opportunità di fronte a noi". Egli inoltre afferma che una scarsa risposta antibiotica e la mancanza di specificità (che sono difetti critici per un vaccino) sono problemi che ora possiamo superare impiegando proteine piuttosto che peptidi e sperimentando particelle "virus-like" che determinano una maggiore e persistente risposta antibiotica.
Originariamente i vaccini sono stati sviluppati per combattere malattie sostenute da microrganismi patogeni. Tradizionalmente, gli individui sono sottoposti ad inoculi di copie vive o morte di un microrganismo patogeno o di suoi componenti molecolari (ad es., una proteina virale di superficie) per stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi e cellule capaci di agire contro il patogeno esogeno. Nel caso dell'asma, un team capitanato da Bruno Pitard (Università di Nantes) sta ora affrontando questa patologia con una variazione dei vaccini tradizionali. La strategia di Pitard nasce dall'osservazione che il 50% dei soggetti europei che soffrono di allergie presenta anticorpi contro la proteina Der f1 derivante dal Dermatophagoides farinae, uno dei più comuni acari della polvere in Europa e negli Stati Uniti. Invece di immunizzare i soggetti con la proteina Der f1, Pitard e i suoi colleghi stanno testando un vaccino composto da DNA codificante per la proteina Der f1. Quando viene iniettato nel

organismo il DNA viene rapidamente degradato prima che possa esprimere l'antigene che codifica. Per ovviare a questo problema Pitard sta ora trattando il suo DNA con blocchi di co-polimeri tetrafunzionali che possono promuovere la liberazione del gene nel muscolo scheletrico, dove la proteina può poi essere sintetizzata. Questo gruppo di ricercatori ha recentemente immunizzato topi con questo vaccino modificato e i risultati dimostrano che gli animali trattati hanno avuto una diminuzione di 5 volte della reazione asmatica. Nonostante gli incoraggianti risultati ci vorranno almeno 5 anni prima che inizi un trial clinico sul vaccino per l'asma.

L'idea di creare vaccini per malattie come l'obesità non è bizzarra, ma è complicato scegliere il target, afferma George Jackson (University of Texas Medical Branch in Galveston). Con la malattia di Alzheimer, infatti, si può potenzialmente "colpire Mr. Hyde senza danneggiare Dr Jekyll", dato che il principale responsabile della malattia, una forma della proteina β-amiloide, non sembra avere alcun ruolo benefico. Per l'obesità invece la questione è differente: "la somatostatina può avere degli effetti negativi, ma ne ha altri positivi. Un vaccino può quindi causare effetti avversi interferendo con le sue funzioni". Infatti, l'immunizzazione contro un ormone endogeno che controlla l'appetito può causare anoressia o deperimento.

Haffer non è stato il primo a pensare ad un vaccino contro l'obesità. Nel tentativo di sviluppare un vaccino contro questa patologia Janda e altri nel 2006 hanno "targettato" l'ormone stimolante l'appetito, la grelina. Essi hanno dimostrato che la vaccinazione di ratti maschi adulti con una segmento della proteina grelina, o con una sua versione intera, rallentava l'aumento di peso e l'accumulo di grasso, senza modificare l'appetito degli animali. Janda comunque raccomanda cautela, dato che lo studio era stato svolto su ratti alimentati con una dieta a basso contenuto di grassi e di energia e i dati non permettono di prevedere se il vaccino previene l'obesità dieta-indotta (che è il tipo di patologia che colpisce molte persone che consumano alimenti ad alto contenuto di grassi) o è in grado di causare una diminuzione del peso in animali già obesi. Nonostante il continuo aumento di soggetti in sovrappeso e obesi nel mondo, i risultati ottenuti dal team di Janda non hanno ad oggi permesso loro di garantirsi i finanziamenti necessari per continuare gli studi. Peraltro Janda stesso si dichiara scettico sulla possibilità di affrontare l'obesità in questo modo. Anche secondo Bachmann ottenere questo vaccino è molto complicato, perché la gente ama mangiare e perché un vaccino per l'obesità contrasta tutte le salvaguardie evolutive che incoraggiano un animale ad alimentarsi e a non morire di fame. Inoltre, egli non è convinto che i topi siano validi modelli per predire la possibilità che il vaccino per l'obesità possa funzionare nell'uomo, visto che ogni animale ha comportamenti alimentari differenti. Bachmann è invece più ottimista riguardo il potenziale "vaccino anti-nicotina", che potrebbe aiutare le persone a smettere di fumare. Questo tipo di vaccino è leggermente differente, e potenzialmente più sicuro, di quelli che hanno come bersaglio molecole correlate all'obesità o la proteina della malattia di Alzheimer. La strategia, così come per l'eroina e la cocaina, è creare una sufficiente quantità di anticorpi anti-nicotina nel sangue, allo scopo di diminuire la quantità di composto che raggiunge il cervello, rendendo quindi in teoria la sigaretta meno appetibile. La nicotina non è presente normalmente nell'organismo, quindi questo dovrebbe ridurre il rischio di effetti avversi conseguenti alla sua neutralizzazione da parte degli anticorpi. Alla fine degli anni '90, ricercatori della Nabi Biopharmaceutical hanno sviluppato e iniziato a testare NicVAX, un vaccino coniugato tradizionale dove la nicotina era legata ad una proteina batterica. Gli studi sugli animali hanno dato risultati promettenti: il vaccino stimolava la produzione di anticorpi che legavano la maggior parte della nicotina presente nel sangue. I risultati dei primi trial clinici non hanno sollevato alcun problema e preoccupazione riguardo la sicurezza del vaccino, tuttavia il lieto fine non si è verificato. La compagnia ha annunciato che il trial di Fase 3 del vaccino NicVAX si è rivelato un fallimento dato che non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra il gruppo trattato con vaccino e quello di controllo nel consumo di sigarette. Produrre abbastanza anticorpi da legare i 500 µg di nicotina derivanti da una sigaretta prima che questi oltrepassino la barriera emato-encefalica è davvero complicato. Una strategia per poter vincere questa sfida è stata descritta il 27 giugno in Science Translational Medicine ed è più affine alla terapia genica che alla creazione di un vaccino. Janda e Ronald Crystal (Weill Cornell Medical College-New York City) hanno trattato i topi con un virus contenente il gene per un anticorpo monoclonale ad alta affinità per la nicotina ed hanno ottenuto risultati positivi. Questa è, secondo Crystal, una seconda generazione di vaccini, più elegante e in grado di produrre una maggior quantità di anticorpi.

Come evidenziato dagli ostacoli riscontrati nel corso dei tentativi di immunizzare le persone nei confronti della malattia di Alzheimer, dell'obesità e del fumo, lo sviluppo di vaccini per le malattie croniche rimane un proposito rischioso.

Parole chiave: vaccini, malattie croniche.

Conflitto d'interesse: non riportato.

Riferimento bibliografico: Trivedi Bijal. Chronic Disease Vaccines Need Shot in the Arm. Science 2012; 337: 1479-1481.

Uso di statine e riduzione della mortalità correlata al cancro

A cura della Dr.ssa Giulia Ferrari Toninelli

Il colesterolo è la componente strutturale fondamentale delle membrane cellulari di mammifero ed è essenziale per la proliferazione cellulare. Le statine inibiscono la produzione endogena di colesterolo e la prenilazione delle proteine, quindi l'uso di statine può influenzare negativamente la proliferazione e la migrazione cellulari, responsabili rispettivamente della crescita e della metastatizzazione del tumore. Inoltre, una riduzione dei prodotti a valle nella via del mevalonato, provocata dall' uso di statine, è stata associata a proprietà antitumorali e ad un ridotto rischio di recidive. A livello cellulare, le statine sono state collegate alla sospensione della progressione del ciclo cellulare e ad un aumento della sensibilità alla terapia radiante. Pertanto, l'uso regolare di statine prima e dopo una diagnosi di cancro potrebbe teoricamente ridurre la mortalità cancro-correlata.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'associazione tra l'assunzione di statine e la mortalità cancro-correlata.

Si tratta di uno studio in doppio cieco, condotto in Danimarca, che analizza i dati su pazienti affetti da tumore in tutta la popolazione danese per il periodo dal 1995 al 2009, confrontando la mortalità tra pazienti affetti da cancro che avevano usato le statine prima della diagnosi con la mortalità di coloro che non hanno mai utilizzato statine. L'esecuzione dello studio è stata possibile grazie all'utilizzo del sistema danese di registrazione civile, che registra tutte le nascite, immigrazioni, emigrazioni e morti in Danimarca, che identifica in modo univoco tutti gli abitanti della Danimarca e comprende le informazioni che riguardano l'età e il sesso, senza possibilità di perdite al follow-up. Le persone con diagnosi di cancro tra il 1 Gennaio 1995 e il 31 Dicembre 2007, sono state individuate consultando il Registro Tumori Danese; includendo solo i pazienti con diagnosi di cancro fino al 2007 sono stati possibili almeno 2 anni di follow-up per tutti i pazienti. I tumori, identificati sulla base dell'esame istologico, sono stati classificati in base all' ICD-10* con i codici C00.0-C43.0, C45.0-C96.0, D00.0-D03.0 e D05.0-D09.0. Lo staging dei tumori è stato effettuato secondo la classificazione TNM: le dimensioni del tumore sono state classificate come piccole (T0, T1, T2) o grandi (T3 o T4); la diffusione al sistema linfatico come nulla o (N0) o qualsiasi (N1, N2 o N3) e la metastasi a distanza come assenti (M0) o presenti (M1). L'uso di statine è stato valutato consultando il registro danese dei medicinali, considerando il tipo di farmaco, la data di prescrizione e la dose giornaliera raccomandata. Per escludere la causalità inversa, l'uso di statine è stato misurata solo prima della data di diagnosi di cancro ed utilizzato per indicare l'utilizzo delle statine prima e dopo la diagnosi.
Il principale criterio di esclusione è stata l'età inferiore ai 40 anni, in quanto prima di questa età l'uso di statine è infrequente. L'endpoint primario dello studio è stato l'incidenza di mortalità. Poichè l'uso di statine è aumentato e le informazioni sulla classificazione TNM e il trattamento di ogni singolo paziente sono cambiate durante il periodo di osservazione, è stato anche condotto uno studio nested** 1:3 (uno studio che abbina un utilizzatore di statine a tre

pazienti che non hanno mai usato le statine), con corrispondenza per sesso, età alla diagnosi, anno di diagnosi e tipo di cancro.
Un'analisi di regressione di Cox, è stata utilizzata per calcolare gli HR con intervalli di confidenza al 95%, aggiustati per l'età al momento della diagnosi, stadio del tumore (dimensioni del tumore, presenza o assenza di diffusione al sistema linfatico, e la presenza o assenza di metastasi a distanza); condizione riguardo alla chemioterapia, radioterapia, diagnosi di malattie cardiovascolari o diabete mellito prima del cancro, l'anno di nascita, il sesso, razza e discendenza etnica (97% dei pazienti era di razza bianca di origine danese); livello di istruzione e residenza.
Gli HR aggiustati per gli utilizzatori di statine, rispetto ai pazienti non utilizzatori, sono stati 0,85 (IC 95%: 0,83-0,87) per la morte da qualsiasi causa e 0,85 (IC 95%: 0,82-0,87) per la morte per cancro. Gli HR di morte per tutte le cause rispetto alla dose media di statina giornaliera sono stati 0,82 (IC 95%: 0,81-0,85) per una dose compresa fra 0,01 e 0,75 DDD (defined daily dose), 0,87 (95% IC, da 0,83 a 0,89) per una dose di 0,76-1,50 DDD e 0,87 (95% IC, 0,81-0,91) per una dose superiore a 1,50 DDD. Considerando la morte per cancro, gli HR erano rispettivamente 0,83 (IC95%: 0,81-0,86), 0,87 (IC 95%: 0,83 a 0,91), e 0,87 (IC 95%: 0,81-0,92). La ridotta mortalità cancro-correlata tra gli utilizzatori di statine rispetto a quelli che non avevano mai usato le statine è stata osservata per 13 dei 27 tipi di cancro presi in considerazione. Gli HR di morte per tumore tra gli utilizzatori di statine variavano da 0,64 (IC 95%: 0,46-0,88) per il cancro della cervice uterina a 0,89 (IC 95%: 0,81 -0,98) per il cancro del pancreas. Per i 14 tipi tumorali restanti, gli HR erano in gran parte simili ma con intervalli di confidenza che si sovrapponevano. Anche i risultati dello studio nidificato 1:3 abbinato erano in gran parte simili.
Il presente studio ha dimostrato una riduzione nell'incidenza di mortalità negli utilizzatori di statine in confronto ai pazienti affetti da cancro che non hanno mai utilizzato questi medicinali. La correlazione non sembra essere dose-dipendente e l'entità della riduzione (15%; IC 95%: 3-17) è simile alla riduzione della mortalità osservata in seguito all'uso di statine in pazienti con malattie cardiovascolari (IC 95%: 3-7). Alcune possibili limitazioni dovute ad uno studio di questo tipo, come errori nel reclutamento dei pazienti, mancanza o incompletezza delle informazioni diagnostiche, sono state minimizzate dall'utilizzo di fonti quali il registro civile danese, il registro nazionale dei tumori e delle prescrizioni farmaceutiche che permettono di controllare l'intera popolazione senza possibilità di perdite al follow-up. Altre limitazioni sono date dalla perdita di informazioni sulle caratteristiche dei tumori (dimensioni, presenza o assenza di metastasi al momento della diagnosi) per molti pazienti che non avevano mai usato le statine; tuttavia, questa limitazione non sembra aver distorto i risultati, poiché i risultati dello studio nazionale erano simili a quelle del corrispondente studio nidificato, in cui l'informazione mancante è stata bilanciata tra gli utilizzatori e i non utilizzatori di statine. Inoltre, l'utilizzo si statine potrebbe rappresentare soltanto un epifenomeno di una maggior consapevolezza e cura nei confronti della propria salute (pazienti con comorbidità per malattie cardiovascolari o diabete, che però sono stati esclusi dallo studio nidificato). Infine, essendo questo studio limitato alla sola popolazione danese, mancano informazioni inerenti all'efficacia delle statine nelle diverse etnie.

L'uso di statine al momento della diagnosi in pazienti con cancro è associato ad una ridotta mortalità cancro-correlata e suggerisce la necessità di ulteriori trial clinici per valutare l'utilità dell'utilizzo di questi medicinali per prolungare la sopravvivenza.

Parole chiave: statine, cancro, mortalità.

Conflitti d'interesse: Alcuni autori hanno dichiarato di ricevere finanziamenti da Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:
Nielsen SF et al. Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. N Engl J MMed 2012;367:1792-802.

Note:
* ICD10: La ICD-10 è la decima revisione della classificazione ICD (International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death), ossia la classificazione internazionale delle malattie e dei problemi correlati proposta dall'Organizzazione Mondiale della sanità.

**Studio nested: La combinazione tra un disegno a coorte e un disegno a caso-controllo: consiste nell'osservare una coorte e analizzare i casi che si verificano secondo lo schema caso-controllo; i casi che si verificano sono confrontati con i soggetti rimasti sani nella stessa coorte

L'inibizione combinata di BRAF e MEK nei melanomi con le mutazioni BRAF V600

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Nel trattamento del melanoma metastatico l'inibizione farmacologica della via delle mitogen-activated protein kinase (MAPK) è un vantaggioso e dimostrato miglioramento terapeutico. In trial di fase 3 che hanno arruolato pazienti con melanoma non trattati in precedenza, l'impiego del vemurafenib e del dabrafenib (farmaci che nei pazienti con melanomi con la mutazione BRAF V600E bloccano il segnale MAPK-mediato) è stato associato a prolungata sopravvivenza e sopravvivenza libera da progressione. Il trattamento dei pazienti con melanomi con le mutazioni BRAF V600 (sia la V600E sia la V600K) con il trametinib, che media il blocco della MAPK chinasi (MEK; che nella via di segnale delle MAPK è a valle di BRAF) è stato associato al miglioramento sia della sopravvivenza libera da progressione sia di quella complessiva. Nonostante questi successi, tuttavia, circa il 50% dei pazienti trattati con gli inibitori di BRAF o di MEK hanno progressione di malattia entro 6-7 mesi dall'inizio del trattamento.

Per tentare di ritardare la comparsa della resistenza all'inibizione di BRAF e per studiare la sicurezza della terapia fondata sull'inibizione combinata di BRAF e MEK è stato condotto uno studio in aperto di Fase 1 e 2 che ha valutato gli effetti dell'associazione dabrafenib+trametinib in pazienti con melanomi metastatici con le mutazioni BRAF V600.

Dal 26 Marzo 2010 al 7 Luglio 2011, presso i centri che hanno partecipato allo studio sono stati valutati 443 pazienti per l'arruolamento. I criteri d'inclusioni hanno compreso: età ≥18 anni, diagnosi di melanoma metastatico istologicamente confermata, melanoma con le mutazioni BRAF V600E o V600K. I pazienti eleggibili hanno avuto una malattia misurabile, uno Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status[1] di 0 o 1 e un'adeguata funzionalità d'organo. Lo studio è stato condotto in 4 parti. La parte A ha confermato l'assenza di interazione farmaco-farmaco tra dosi ripetute di trametinib e una dose singola di dabrafenib. La parte B ha valutato il profilo degli effetti indesiderati, la sicurezza e la farmacocinetica dell'associazione di dosi scalari del dabrafenib (75 e 150 mg BID) e del trametinib (1, 1,5 e 2 mg/die). La parte C è stata uno studio di Fase 2 nel quale i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere dabrafenib (150 mg BID)+trametinib (1 mg/die; associazione 150/1), dabrafenib (150 mg BID)+trametinib (2 mg/die; associazione 150/2) o dabrafenib (150 mg BID; monoterapia). I pazienti in monoterapia che hanno avuto progressione di malattia hanno potuto passare all'associazione 150/2. Gli endpoint primari di questa parte dello studio sono stati l'incidenza di carcinoma cutaneo a cellule squamose, la sopravvivenza libera da progressione, la percentuale di risposta, la durata della risposta e la sicurezza. Gli endpoint secondari sono stati la farmacocinetica e la sopravvivenza complessiva.
Sono stati arruolati 247 pazienti con melanomi metastatici non trattati in precedenza con inibitori di BRAF: 8 pazienti per la parte A, 77 per la B (compresi 24 che hanno ricevuto l'associazione 150/2) e 162 per la C (54 per gruppo). Le caratteristiche dei pazienti arruolati per le parti A e B sono state: età mediana 52,8 anni (range 25-80); genere maschile, 62%; ECOG performance status 0, 53%; M metastatic status, M0 0%, M1a 7%, M1b 13%, M1c 80%; storia di metastasi cerebrali, 26%; livello della lattato deidrogenasi superiore al limite normale, 48%; mutazioni di BRAF, V600E 91%, V600K 8%; pregressa chemioterapia, 58%; pregressa immunoterapia, 31%. Le caratteristiche dei pazienti arruolati nelle parte C sono state: età mediana 49-58 anni (range 18-85); genere maschile 54-63%; ECOG performance status 0, 63-70%; M metastatic status, M0 0-2%, M1a 11-20%, M1b 9-20%, M1c 61-70%; storia di metastasi cerebrali 4-13%; livello della lattato deidrogenasi superiore al limite normale 41-50%; mutazioni di BRAF, V600E 83-87%, V600K 13-17%; pregressa chemioterapia 13-28%; pregressa immunoterapia 15-30%. Dopo la mediana del follow-up (14,1 mesi) della parte C, 49 dei 162 pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento (23 in ciascuno dei 2 gruppi associazione e 3 in quello monoterapia).

Titolazione della dose nella Parte B

Sia per il dabrafenib sia per il trametinib la titolazione della dose è iniziata da metà della dose raccomandata per la monoterapia. Nessun effetto tossico dose-limitante è stato rilevato ai primi tre livelli di dose: dabrafenib (75 mg BID)+trametinib (1 mg/die), dabrafenib (150 mg BID)+trametinib (1 mg/die) e dabrafenib (150 mg BID)+trametinib (1,5 mg/die). La panniculite neutrofilica ricorrente è stata invece rilevata come effetto tossico dose-limitante tra i 24 pazienti trattati con il livello di dose più alto: dabrafenib (150 mg BID)+trametinib (2 mg/die). Questo effetto è stata trattata con glucocorticoidi e l'eventuale diminuzione della dose.

Sicurezza e profilo degli effetti indesiderati

Nel corso della parte C l'incidenza del carcinoma cutaneo a cellule squamose è stata del 19% nel gruppo monoterapia, del 2% in quello associazione 150/1 e del 7% in quello associazione 150/2 (rispettivamente, p = 0,004 e p = 0,09 per la differenza). Le percentuali dei rash nei gruppi associazioni 150/1 e 150/2 sono state più basse di quella nel gruppo monoterapia (20%, 27% vs. 36%), ma la dermatite acneiforme associata ai MEK-inibitori è stata più prevalente nei gruppi associazione (11% e 16% vs. 4%). Gli eventi avversi osservati più di frequente nel gruppo associazione 150/2 sono stati la piressia (tutti i gradi, 71%; di grado 3, 5%) e i brividi (tutti i gradi, 58%; di grado 3, 2%). Gli altri eventi avversi più comuni in questo gruppo, rispetto a quello monoterapia, hanno compreso la spossatezza (53% dei pazienti), la nausea (44%), il vomito (40%) e la diarrea (36%); i sintomi sono stati raramente di grado 3 o 4. L'effetto tossico di grado 3 o 4 che si è manifestato con più frequenza nel gruppo associazione 150/2 è stato la neutropenia (11%). Trentadue dei 55 pazienti (58%) di questo gruppo che sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza hanno avuto bisogno di diminuire la dose per gli effetti avversi. L'aggiustamento della dose del dabrafenib è stato comune (28/30 pazienti, 93%). Nonostante gli effetti avversi la durata mediana del trattamento è stata 10,5 mesi per il gruppo associazione 150/1, 11,0 mesi per quello associazione 150/2 e 6,1 mesi per quello monoterapia.

Farmacocinetica

La somministrazione ripetuta del trametanib non ha comportato alcun cambiamento del profilo farmacocinetico della singola somministrazione del dabrafenib: i rapporti delle aree sotto la curva concentrazione-tempo e della concentrazione massima del dabrafenib prima e dopo l'esposizione al trametinib sono stati 0,94 e 1,03. L'analisi farmacocinetica condotta nel corso della parte B dello studio ha però rilevato un modesto aumento nell'esposizione al dabrafenib e nessun effetto apparente sull'esposizione al trametinib. Questi risultati suggeriscono che il trametinib potrebbe avere un minimo effetto inibitorio sulla clearance del dabrafenib.

Efficacia

Parte C

Al momento dell'analisi dell'efficacia, la mediana del follow-up per i pazienti arruolati nella parte C dello studio è stata 14,1 mesi (range 10,8-17,6). La mediana della sopravvivenza libera da progressione nel gruppo associazione 150/2 è stata 9,4 mesi e quella del gruppo monoterapia 5,8 mesi (Hazard Ratio, HR per la progressione o per la morte 0,39; IC 95% 0,25-0,62; p < 0,001). Il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione valutata da un comitato di revisione indipendente è stato meno pronunciato (HR 0,55; 0,33-0,93; p = 0,02). La differenza tra i valore dell'HR è stata attribuita allo sbilanciamento nei dati esaminati. A 1 anno i pazienti in vita e liberi da progressione sono stati il 41% nel gruppo associazione 150/2 e il 9% in quello monoterapia (p < 0,001). Alla stessa data le percentuali dei pazienti in vita sono state 79% e 70%. Il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione ha riguardato sia i pazienti con la mutazione BRAF V600E sia quelli con la mutazione BRAF V600K. I risultati per gli altri endpoint di efficacia sono stati: risposta parziale o completa, 76% vs. 54% (p = 0,03); mediana della durata della risposta 10,5 mesi (IC 95% 7,4-14,9) vs. 5,6 mesi (4,5-7,4).

Parte B

Tra i pazienti inclusi nella parte B dello studio la percentuale di risposta nel gruppo associazione 150/2 è stata del 63%. La mediana della durata della risposta è stata 11,3 mesi e la mediana della sopravvivenza libera da progressione 10,8 mesi.

Dosi massime per la monoterapia di dabrafenib e di trametinib sono state associate in modo sicuro. L'associazione dei due farmaci ha comportato un aumento della percentuale di piressia, mentre è diminuita quella delle lesioni cutanee proliferative, seppure in misura non significativa. La sopravvivenza libera da progressione è stata significativamente migliorata.

La piressia è stata gestita con farmaci antipiretici. Le febbri ricorrenti hanno però richiesto l'impiego di glucocorticoidi a basso dosaggio. Per questo studio è stata scelta l'associazione 150/2. Tuttavia è possibile che dosi maggiori di entrambi i farmaci possano essere somministrate (o vengano considerate) nel trattamento di altri tumori con mutazioni attivanti di BRAF. I dati di efficacia corroborano gli studi precedenti: la resistenza alla terapia con inibitori di BRAF dipende dalla via delle MAPK e l'inibizione combinata di BRAF e MEK rappresenta una strategia per ritardare l'emergenza della resistenza. La terapia di associazione qui descritta è un tentativo di targeted therapy in una popolazione di "pazienti oncogene-definiti" che ha avuto successo. I risultati ottenuti indicano l'opportunità di studiare ulteriormente l'associazione dabrafenib+trametinib come trattamento potenziale per i pazienti con melanomi metastatici con le mutazioni BRAF V600 e per i pazienti con altre neoplasie con queste mutazioni.

Parole chiave: associazione dabrafenib+trametinib, melanoma metastatico, studio di Fase 1 e 2.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da GlaxoSmithKline (GSK); alcuni autori sono dipendenti di GSK e/o hanno ricevuto compensi da GSK.

Riferimento bibliografico:
Flaherty et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. NEJM 2012; 367: 1694–1703.

Note:
[1]Questa scala è impiegata per valutare la progressione della malattia, come la malattia influenza le attività quotidiane del paziente e per determinare il trattamento appropriato e la prognosi. Il punteggio è progressive e compreso tra 0 (asintomatico) a 5 (morte).

L'insulina ultralenta degludec ha un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile nel diabete di tipo 2

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

Nonostante gli analoghi lenti dell'insulina in commercio abbiano grandi vantaggi nei loro profili farmacodinamici rispetto all'insulina protamina neutra di Hagedorn (NPH), essi mostrano ancora un lieve effetto di picco e alcuni individui hanno bisogno di una doppia somministrazione giornaliera per coprire il fabbisogno di insulina basale. L'insulina degludec (IDeg) è un'insulina ultralenta basale, modificata in modo tale che la treonina in posizione B30 dell'insulina umana è stata omessa e il gruppo ε-amminico della lisina in posizione B29 è stato accoppiato all'acido esadecanoico tramite un acido glutammico. Questa struttura permette a IDeg di formare dei multiesameri solubili e stabili che si depositano nel tessuto sottocutaneo dopo l'iniezione. La separazione graduale dei monomeri di IDeg dai multiesameri determina un lento e continuo rilascio di insulina dal sito di inoculo al sangue, con un conseguente profilo ipoglicemizzante ultralento e uniforme.

L'obiettivo principale di questo studio è stato confermare l'effetto farmacodinamico ultralento e consistente di IDeg esaminando un range di tre dosaggi clinicamente rilevanti in soggetti con diabete mellito di tipo 2.

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio-cieco, a due periodi, crossover a blocchi incompleti, a dosi multiple, che ha valutato la relazione dose-risposta farmacodinamica e farmacocinetica di IDeg 100 e 200 U/ml allo steady-state in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Il presente lavoro riporta i risultati per IDeg 100 U/ml.
Erano eleggibili uomini e donne di età compresa tra i 18 e i 70 anni, con diagnosi di diabete mellito di tipo 2 da almeno 12 mesi, in terapia insulinica da sola (qualsiasi tipo) e non in trattamento con farmaci antidiabetici orali (OAD) o analoghi del GLP-1 entro i 3 mesi prima dello screening. Allo screening i partecipanti dovevano avere: emoglobina glicata (HbA1c) ≤10,0%, indice di massa corporea (BMI) ≤35,0 kg/m^2, valori di creatininemia <126 mmol/l (maschio) o <111 mmol/l (femmina) e peptide-C a digiuno <1,0 nmol/l. Sono stati esclusi dallo studio soggetti con malattie concomitanti clinicamente significative, con storia di ricorrenti episodi di ipoglicemia grave o di ipoglicemie inconsapevoli, donne gravide o in allattamento.
Dopo aver firmato il consenso informato, i soggetti idonei sono stati randomizzati a due dei seguenti quattro trattamenti secondo un disegno a blocchi incompleti: IDeg 100 U/ml 0,4 U/kg; IDeg 100 U/ml 0,6 U/kg; IDeg 100 U/ml 0,8 U/kg; e IDeg 200 U/ml 0,6 U/kg. IDeg è stata somministrata una volta al giorno per due periodi di 6 giorni separati da un intervallo di 13-21 giorni. IDeg è stata iniettata sottocute in una plica cutanea della superficie anteriore della coscia, una volta al giorno alle ore 20:00 da una persona qualificata. Prima di ricevere la prima dose di IDeg, i soggetti sono stati sottoposti ad un periodo di wash-out, durante il quale l'abituale insulina basale non è stata somministrata per almeno 48 ore (insulina detemir o glargine) o 22 ore (NPH o insulina premiscelata). Il peso corporeo al momento della prima iniezione di IDeg è stato utilizzato per il calcolo di tutte le successive dosi. Dopo l'ultima dose di IDeg al termine di ogni periodo di trattamento (giorn 6), i partecipanti sono stati sottoposti a 26 ore di clamp euglicemico effettuato per mezzo di un Biostator® (MTB Medizintechnik, Amstetten, Germania). Il disegno del clamp era il seguente: i soggetti a digiuno venivano posti in posizione supina e collegati al Biostator 5-6 ore prima della sesta somministrazione di IDeg. Le concentrazioni plasmatiche di glucosio sono state stabilizzate al livello target di 90 mg/dl (5,0 mmol/l) mediante un'infusione endovenosa variabile di insulina umana regolare (Actrapid®) o di glucosio, raggiungendo il target entro e non oltre 2 ore prima della somministrazione. Un'ora prima della somministrazione di IDeg la velocità di infusione di insulina (se presente) è stata ridotta il più possibile, mantenendo la glicemia al livello target e negli ultimi 10 minuti prima della somministrazione l'infusione di insulina è stata ridotta gradualmente fino alla sospensione (tempo zero). La glicemia e la velocità di infusione del glucosio necessarie per mantenere la glicemia al livello target di 90 mg/dl sono state registrate ogni minuto durante il clamp glicemico. Campioni di sangue per la determinazione della concentrazione plasmatica di IDeg sono stati prelevati pre-dose, 30 minuti dopo la dose e poi ad intervalli regolari durante il clamp glicemico (fino a 26 ore). Dopo la fine del clamp, sono stati prelevati campioni ematici a 30, 36, 48, 72, 96 e 120 ore dopo la somministrazione. I due periodi di trattamento sono stati separati da un periodo di washout di 13-21 giorni, durante il quale i soggetti hanno ripreso il loro abituale trattamento insulinico.
L'endpoint primario era l'area sotto la curva (AUC) per il profilo di velocità di infusione di glucosio (GIR) durante un intervallo di dosaggio (0-24 ore) allo steady state ($AUC_{GIR,\ \tau,\ SS}$). Endpoint secondari farmacodinamici includevano la durata d'azione e la distribuzione dell'effetto ipoglicemizzante oltre l'intervallo di dosaggio di 24 ore di steady state. Endpoint secondari farmacocinetici includevano l'area sotto la curva concentrazione plasmatica IDeg-tempo durante un intervallo di dosaggio (0-24 ore) allo steady state ($AUC_{IDeg,\ \tau,\ SS}$), la distribuzione dell'esposizione di IDeg oltre l'intervallo di dosaggio di 24 ore allo steady state, i profili farmacocinetici a 120 ore dall'ultima dose di ogni periodo di trattamento e l'emivita terminale di IDeg allo steady state ($t_{1/2,\ IDeg,\ SS}$). Endpoint di sicurezza includevano gli eventi avversi, gli episodi ipoglicemici, le reazioni al sito di iniezione, l'elettrocardiogramma, i parametri vitali, l'esame obiettivo e i parametri di sicurezza di laboratorio.
Dei 67 soggetti esaminati, 49 sono stati randomizzati ad uno dei trattamenti predefiniti con IDeg; un soggetto si è ritirato per motivi personali dopo il primo periodo di trattamento con 0,6 U/kg di IDeg 100 U/ml. Al basale, i soggetti (82% maschi, 100% di razza bianca) avevano una età media pari a 58,7 anni, di BMI di 29,6 kg/m^2, di HbA1c di 7,6%, di durata del diabete di 14,1 anni, di creatininemia di 83,3 micromol/l e di peptide-C a digiuno di 0,44 nmol/l. Tutti i

soggetti sono stati trattati con insulina prima della partecipazione al trial, soprattutto con trattamento basal-bolus e non avevano assunto OAD.
Per quanto riguarda gli endpoint farmacodinamici, per tutti i 3 dosaggi sono stati ottenuti profili GIR uniformi e stabili per l'intero intervallo di dosaggio e GIR aumentava all'aumentare della dose. $AUC_{GIR, \tau, SS}$ è aumentata in modo lineare con l'aumentare della dose in un range di dosaggio tra 0,4 e 0,8 U/kg di IDeg. Il GIR massimo allo steady state, $GIR_{max, SS}$, è stato di 1,1, 1,7 e 2,4 mg/ (kg x min) per IDeg 0,4 U/kg, 0,6 U/kg e 0,8 U/kg, rispettivamente. Per valutare la consistenza dell'effetto ipoglicemizzante di IDeg sull'intero intervallo di dosaggio di 24 ore, AUC_{GIR} in intervalli più brevi di 24 ore sono stati confrontati con $AUC_{GIR, \tau, SS.}$ L'effetto ipoglicemizzante di IDeg nelle prime 12 ore dopo la somministrazione era simile a quello delle seguenti 12 ore. La fine dell'effetto ipoglicemizzante (definito come glicemia superiore a 150 mg/dl o 8,3 mmol/l) non si è verificato in nessun soggetto entro le 26 ore del periodo di clamp e quindi la durata di azione di IDeg è stata di oltre 26 ore per tutti i soggetti.
Per quanto riguarda gli endpoint farmacocinetici, come prevedibile per un farmaco con una lunga emivita, le concentrazioni di IDeg (concentrazioni misurate immediatamente prima di ogni dose) sono aumentate nel corso dei primi giorni di trattamento prima di raggiungere un plateau. Lo steady state è stato raggiunto dopo 2-3 giorni di trattamento in tutti i soggetti. L'esposizione di IDeg, definita come l'area sotto la curva [concentrazione plasmatica di IDeg-tempo nel corso di un intervallo di dosaggio ($AUC_{IDeg, \tau, SS}$)] e la massima concentrazione plasmatica di IDeg osservata ($C_{max, IDeg, SS}$) aumentavano con l'aumentare del dosaggio allo steady state. Sia $AUC_{IDeg, \tau, SS}$ che $C_{max, IDeg, SS}$ aumentavano proporzionalmente con l'aumentare della dose (IC 95%: 0,93 [0,82-1,03] e IC 95%: 0,94 [0,81.1,08], rispettivamente). I profili farmacocinetici a 120 ore dopo l'ultima dose hanno mostrato che la concentrazione plasmatica di IDeg si riduceva lentamente nel tempo ed era rilevabile per almeno 120 ore (5 giorni, compatibili con la fine del periodo di osservazione) per tutti i soggetti e per tutti e tre i dosaggi. Per i tre dosaggi di IDeg, l'emivita media $t_{1/2, IDeg, SS}$ variava da 24,4 a 26,8 ore e l'emivita terminale è stata stimata a 25,1 ore.
Per quanto riguarda gli endpoint di sicurezza, IDeg è stata ben tollerata. Sono stati riportati un totale di 21 eventi avversi e 6 di questi sono stati considerati come possibilmente correlati al farmaco del trial (cefalea, nausea e vomito). Si sono registrati 6 episodi ipoglicemici, ma nessuno di questi gravi (glicemia <3,1 mmol/l, 56 mg/dl). Non è stata riportata alcuna reazione al sito di iniezione di IDeg.Questo si traduce, in termini di vantaggi per i pazienti diabetici, nella possibilità di un'unica somministrazione giornaliera e nella flessibilità di variare l'orario dell'iniezione insulinica da un giorno all'altro.

Questo studio clinico, determinando le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche dell'insulina degludeg in una gamma di dosi clinicamente rilevanti in soggetti con diabete mellito di tipo 2, ha mostrato come l'effetto ipoglicemizzante totale di IDeg aumenti in modo lineare con l'aumentare della dose prolungandosi oltre le 26 ore e come si mantenga uniforme e stabile a tutti i livelli di dose indagati.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: insulina degluged, farmacodinamica, farmacocinetica, diabete mellito tipo 2, trial randomizzato.

Referenze bibliografiche:
Heise T et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. Diabetes, obesity and metabolism 2012; 14:944-950.

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 Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org

5X1000 SIF C.F. 97053420150

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.

DISCLAMER – 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 internazioni 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 redazione 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.