



Newsletter numero 130 del 01.09.2013

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

- o Terapia di combinazione per i sintomi non neurogenici del tratto urinario inferiore maschile: una revisione sistematica
- o Variazioni nel dosaggio dei farmaci assunti da pazienti con cirrosi epatica: impatto sull'insorgenza di reazioni avverse e sui ricoveri ospedalieri
- o Valutazione dell'utilizzo e del rischio associato ad uso concomitante di aspirina e anticoagulanti orali in pazienti con fibrillazione atriale. Risultati dal registro ORBIT-AF
- o Studio randomizzato, in cieco e controllato con placebo sull'utilizzo della darbopietina nei nati pre-termine
- o Eruzione eczematosa cronica in età senile (CEEA): ulteriore conferma di associazione statisticamente significativa nei pazienti in terapia con farmaci bloccanti i canali per il calcio
- o Sicurezza ed efficacia di metilfenidato nella cura dell'apatia nella malattia di Alzheimer: uno studio randomizzato, placebo-controllato (studio ADMET).
- o Il riociguat per l'ipertensione polmonare
- o Trattamento insulinico intensivo a breve termine nel diabete mellito di tipo 2: una revisione sistematica e meta-analisi

Terapia di combinazione per i sintomi non neurogenici del tratto urinario inferiore maschile: una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

I sintomi delle basse vie urinarie nell'uomo (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) possono essere suddivisi in sintomi relativi alla fase di riempimento, di svuotamento e post-minzionali. Hanno una prevalenza del 10,3-25,1%, che aumenta con l'età. Tradizionalmente sono stati attribuiti all'iperplasia prostatica benigna (BPH) e, secondo una stima, nel 2008 hanno interessato 917 milioni di uomini al mondo. E' stato tuttavia riconosciuto un ruolo anche della vescica nella genesi dei LUTS e, di conseguenza, nella maggior parte delle linee guida sono stati aggiunti farmaci mirati a controllare i sintomi agendo su quest'organo. I principi attivi disponibili sono numerosi: α_1 -litici, inibitori della 5 -reduttasi (5-ARI), antimuscarinici e gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5I, la FDA ha approvato questa indicazione per tadalafil, ndr). La terapia di combinazione, con farmaci mirati a target differenti, sembra un'opzione interessante, ma è stata valutata in pochi trial clinici.

L'obiettivo della revisione era di valutare l'efficacia e la sicurezza delle terapie di combinazione per il trattamento dei sintomi del tratto urinario inferiore maschile.

Sono stati analizzati i database di PubMed e Cochrane, selezionando gli studi sulla terapia farmacologica di combinazione dei LUTS non neurogenici, in uomini adulti, restringendo la ricerca a quelli con livello di evidenza 1b* ed escludendo revisioni e linee guida datate di più di 3 anni. Sono stati identificati 49 articoli, pubblicati tra gennaio 1988 e marzo 2012, sulle seguenti combinazioni: α_1 -litici + 5-ARI (n=29, 5 studi); α_1 -litici + antimuscarinici (n=13, 8 studi); α_1 -litici + PDE5I (n=1, metanalisi); α_1 -litici + fitoterapici (n=1) a cui si aggiungono le linee guida (n=5).

Combinazione α_1 -litici + 5-ARI: innumerevoli le revisioni e le linee guida a riguardo. Cinque dei 6 RCT pubblicati hanno valutato direttamente il suo impatto sui sintomi: Veterans Affairs Cooperative Study (VA-COOP); Alfuzosin, Finasteride, and Combination in the Treatment of BPH study (ALFIN); Medical Therapy of Prostatic Symptoms study (MTOPS); Prospective European Doxazosin and Combination Therapy study (PREDICT); Combination of Avodart and Tamsulosin study (CombAT). Il sesto studio ha indagato se l' α_1 -litico poteva essere sospeso dopo l'iniziale successo della terapia di combinazione. Sintomi soggettivi: solo MTOPS e CombAT avevano una durata >1anno e sono stati gli unici a dimostrare una superiorità della combinazione sulla monoterapia con α_1 -litici. MTOPS ha testato doxazosina 4-8 mg o finasteride 5 mg soli o in combinazione vs. placebo per 4-6 anni (media 4,5) in 3047 pazienti sintomatici. Ha dimostrato che finasteride da sola riduce l'American Urological Association symptom score (AUA-SS o IPSS, International Prostate Symptoms Score)** di 5,6 punti, doxazosina di 6,6 e la combinazione dei due di 7,4. Similmente, CombAT, con un follow-up di 4 anni, ha dimostrato una riduzione dell'IPSS significativamente maggiore (6,3) per tamsulosina 0,4 mg e dutasteride 0,5 mg in combinazione vs. i singoli farmaci (rispettivamente 3,8 e 5,3), vantaggio che è emerso dopo 3 mesi vs. dutasteride e 9 mesi vs. tamsulosina. Le differenze fra i due studi potevano essere spiegate dal fatto che CombAT ha arruolato solo uomini con un volume prostatico >30 ml, che hanno riportato un vantaggio più pronunciato dalla terapia di combinazione. In aggiunta al follow-up più esteso, MTOPS e CombAT hanno utilizzato end point primari meglio definiti degli altri studi: anziché IPSS e flusso massimo di urina (Q_{max}), MTOPS ha usato un end point composito per la progressione della BPH, includendo un peggioramento IPSS di 4 punti (confermato a 2 settimane), ritenzione urinaria acuta (AUR), infezione delle vie urinarie, peggioramento della funzionalità renale attribuito all'ostruzione e incontinenza urinaria socialmente inaccettabile. L'end point secondario era l'essere stati sottoposti o meno a chirurgia per BPH. Anche in CombAT l'end point primario era costituito da eventi ben definiti, dovuti a progressione clinica (tempo alla prima AUR o chirurgia correlata a BPH). Inoltre, la valutazione della qualità di vita nel braccio che assumeva entrambi i farmaci ha mostrato una maggiore soddisfazione rispetto al braccio tamsulosina a partire dal mese 15 e dutasteride dal mese 3, mantenuta nei 4 anni di trattamento. Tuttavia, al termine del trial, 36-45% dei pazienti non erano soddisfatti della terapia ricevuta. Outcome oggettivi: nei trial <1anno, l'incremento di Q_{max} nella terapia di combinazione (2,3-3,8 ml/s) era significativo vs. 5-ARI (1,6-1,8 ml/s) e placebo (1,4 ml/s), ma non vs. α_1 -litici (1,8-3,6 ml/s) in monoterapia.

L'effetto sulle dimensioni della prostata era limitato dalla durata del trattamento e dai metodi di misurazione, molto variabili. Durante PREDICT, l'AUR e la necessità di chirurgia non si sono verificate entro un anno nei pazienti trattati con terapia di combinazione vs. 2,6% del placebo, 1,9% di finasteride e 0,4% di doxazosina. Nei trial >1anno, l'incremento di Q_{max} era significativo per la combinazione (2,4-3,7 ml/s) vs. tutte le monoterapie (5-ARI: 2,0-2,2 ml/s; α_1 -litici: 0,7-2,5 ml/s; placebo: 1,4 ml/s). Dopo 4 anni di terapia combinata o monoterapia con 5-ARI le dimensioni della prostata erano ridotte del 19-28% vs. un aumento del 4,6-24% nella monoterapia con α_1 -litici, dovuto alla naturale crescita dell'organo. La progressione clinica in MTOPS si è verificata nel 4,5% dei pazienti/anno del gruppo placebo, e il peggioramento dei sintomi è stato il parametro più frequente (78%). Il numero di soggetti da trattare (number needed to treat, NNT) per prevenire un caso di progressione clinica era 13,7 per doxazosina, 15,0 per finasteride, e 8,4 per la combinazione (riduzione del rischio relativo 39% 34% e 66% rispettivamente). Comunque, il rischio di AUR o terapia invasiva era ugualmente ridotto da finasteride in monoterapia o in combinazione, ma non da doxazosina. Quindi i 5-ARI riducevano la progressione di malattia, mentre gli α_1 -litici la ritardavano solamente. CombAT è giunto a conclusioni simili. I benefici si rendevano evidenti al mese 8. Riassumendo, la terapia di combinazione si è dimostrata superiore nell'aumentare il Q_{max} e ritardare la progressione di malattia vs. ogni monoterapia quando >8mesi. Analisi di sottogruppi di pazienti: da analisi post hoc emergeva che soprattutto i pazienti con prostata aumentata di volume (>30-40 ml o antigene prostatico specifico, PSA >4 ng/ml) beneficiavano della combinazione terapeutica, quando il trattamento era somministrato per un lungo periodo. L'impatto era direttamente correlato al volume prostatico. Eventi avversi: erano più frequenti nei pazienti in terapia di combinazione e comprendevano quelli specifici degli α_1 adrenergici, quali vertigini, ipotensione, rinite, e specifici degli anti-androgenici, quali disfunzione erettile, riduzione della libido, riduzione del volume del liquido seminale. Tuttavia, non si sono verificati eventi avversi gravi e il tasso di interruzione era simile tra i gruppi (6-12,6%), in base alla durata. Aspetti aggiuntivi: due studi suggerivano che, dopo l'iniziale successo della terapia di combinazione, si possano interrompere gli α_1 -litici senza che vi sia un peggioramento dei sintomi, ma in letteratura non ci sono dati sufficienti a riguardo. Inoltre i 5-ARI sembrano ridurre il rischio di cancro prostatico ma contemporaneamente aumentare la probabilità di un carcinoma di alto grado, tanto che l'FDA ha obbligato le compagnie farmaceutiche a modificare le avvertenze per i suddetti farmaci.

Combinazione α_1 -litici + antimuscarinici: nella maggior parte dei casi si trattava di studi add-on, cioè gli antimuscarinici erano stati aggiunti alla terapia di base con α_1 -litici. Solo uno studio prospettico ha confrontato un antimuscarinico (tolterodina 4mg) vs. placebo, α_1 -litico (tamsulosina 0.4mg), e terapia di combinazione (Tolterodine and Tamsulosin in Men With LUTS Including OAB[OverActive Bladder] : Evaluation of Efficacy and Safety, TIMES). Le conclusioni degli studi erano valide per pazienti con residuo post-minzionale (postvoid residual, PVR) <200 ml e Q_{max} >5ml/s, a causa dei criteri di inclusione imposti. Inoltre, il breve follow-up (di solito 12 settimane) non permetteva di valutare efficacia e sicurezza a lungo termine. Outcome soggettivi: gli studi add-on hanno riportato una significativa riduzione dell'IPSS, in particolare i sintomi riguardanti la fase di riempimento. È stata osservata una riduzione di 3 punti nel 74,4% dei pazienti a cui la tolterodina è stata somministrata come add-on vs. 65% del placebo. Per la maggior parte, gli studi sostenevano che l'aggiunta di antimuscarinici non migliorasse la qualità di vita del paziente vs. placebo. Tuttavia, gli outcome erano difficili da confrontare a causa di differenti criteri di inclusione e durata della precedente terapia con α_1 -litici. Oltretutto, erano stati utilizzati solo questionari IPSS che non valutano adeguatamente i sintomi da iperattività vescicale, target degli antimuscarinici. La scarsa numerosità e l'elevata eterogeneità delle popolazioni studiate hanno reso difficile capire quali pazienti beneficiassero maggiormente dell'aggiunta di antimuscarinici. Lo studio TIMES ha mostrato che solo i pazienti trattati con la combinazione hanno avuto un beneficio significativo e non quelli trattati con tamsulosina, tolterodina o placebo da soli (80% vs. 71%, 65%, 62% rispettivamente). Similmente, solo la combinazione ha migliorato IPSS totale, IPSS riferito alla fase di riempimento e qualità di vita, ma in uomini con PSA <1.3 ng/ml e volume prostatico <29 ml l'antimuscarinico da solo era altrettanto efficace nel ridurre i sintomi relativi alla fase di riempimento. Di conseguenza TIMES ha mostrato che, nel breve termine, beneficiano della terapia di combinazione soprattutto uomini con prostata ingrandita. Outcome oggettivi: la combinazione non sembrava influenzare Q_{max} , ma migliorava altri parametri quali la frequenza

di svuotamento (in TIMES: 2.8 vs 1.7 con tamsulosina, 1,4 con tolterodina, 1,6 con placebo) e gli episodi di urgenza nelle 24 ore, in uomini con volume prostatico >30 ml. La riduzione significativa iniziava dopo una settimana di terapia. Eventi avversi: sebbene alcuni studi abbiano trovato un incremento nel PVR con antimuscarinici (soli o in combinazione), la maggior parte non ha individuato un aumento di AUR. Tuttavia, bisogna tener conto dei limiti imposti dai criteri di inclusione (PVR <200 ml, Q_{max} >5ml/s) e del fatto che gli uomini con aumentato rischio di AUR erano stati esclusi dal trial. Le dimensioni della prostata e il PSA non influenzavano lo sviluppo di AUR in corso di terapia con antimuscarinici. L'interruzione dello studio è stata più frequente in pazienti con terapia di combinazione add-on vs. placebo (4,7-7% vs 1,5-4%), ma non vs. le altre terapie in esame. I tipici effetti antimuscarinici (bocca secca, costipazione) sono stati più frequenti nei pazienti che assumevano tali farmaci che nel braccio α_1 -litico o placebo (es. bocca secca: 15,3 vs. 4,8%). Nella maggior parte degli studi, gli effetti collaterali erano lievi e scomparivano all'interruzione della terapia.

Combinazione α_1 -litici + PDE5I: sono stati condotti solo piccoli studi pilota, la cui metanalisi ha valutato 278 pazienti trattati con la terapia di combinazione, dimostrando un incremento di IPSS (1,8 punti), International Index of Erectile Function (3,6 punti) e Q_{max} (1,5ml/s), rispetto al braccio trattato con α_1 -litici da soli. Gli eventi avversi si sono verificati nel 6,8% vs. 5,1% dei pazienti rispettivamente. Complessivamente, il trattamento combinato è stato ben tollerato e non si sono verificati eventi avversi gravi. Tadalafil è stato recentemente approvato per il trattamento concomitante di LUTS e disfunzione erettile (ED); questo sembra particolarmente interessante perchè 60-80% dei pazienti affetti da BPH/LUTS soffre contemporaneamente di ED. Servono ulteriori studi per chiarire se l'efficacia della combinazione nel trattamento delle due condizioni sia maggiore. Altre combinazioni: è stato identificato solo un RCT che ha valutato la combinazione di un fitoestratto (Serenoa Repens) + tamsulosina (Tamsulosin With or Without Serenoa repens in Benign Prostatic Hyperplasia [OCOS] trial). Lo studio non ha riportato un vantaggio significativo dell'associazione. Altre combinazioni (con antinfiammatori, antipertensivi, statine o 5-ARI + antimuscarinici) sono state valutate solo in piccoli studi. Attualmente, nessuna delle suddette è raccomandata nella routine terapeutica.

Conclusioni. La combinazione α_1 -litici + 5-ARI è stata la più studiata. Sembra essere più efficace per numerosi outcome in pazienti con un volume prostatico >30-40 mL, ad alto rischio di progressione e quando il trattamento >1 anno. Se <1 anno, il trattamento con soli α_1 -bloccanti è altrettanto efficace. La combinazione mostra un lieve incremento degli eventi avversi. Non è chiaro se l'efficacia e la sicurezza rispetto ai singoli farmaci in monoterapia si mantengano oltre i 6 anni di trattamento. Non è stata fatta inoltre un'analisi costo-efficacia[#], che in alcuni Paesi potrebbe essere rilevante. La combinazione con antimuscarinici è stata perlopiù valutata come terapia aggiuntiva alla preesistente con α_1 -litici, per cui risulta una terapia di seconda linea per pazienti che non hanno sollievo dei sintomi in monoterapia. Sembra essere sicura in uomini che non hanno un elevato PVR. Tuttavia, mancano trial >4mesi che valutino sicurezza ed efficacia. La combinazione α_1 -litici + PDE5-I è un'opzione terapeutica recente, per cui esistono solo dati preliminari e sono necessari ulteriori studi. Combinazioni 5-ARI + antimuscarinici, 5-ARI + PDE5-I, antimuscarinici + PDE5-I, o una triplice terapia potrebbero essere valide in pazienti selezionati.

In conclusione, la combinazione α_1 -litici + inibitori 5 -reduttasi è vantaggiosa in pazienti con volume prostatico di 30-40 mL, in cui è prevista una terapia >1anno. Sulla base di studi con follow-up a breve termine si può affermare che l'aggiunta di antimuscarinici agli α_1 -litici è una opzione possibile quando il residuo post-minzionale è <200 mL.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo evidenzia i limiti della revisione: 1) scarso numero di studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo per la maggior parte delle combinazioni; 2) nessuna analisi costo-efficacia; 3) la definizione di LUTS non neurogenici non è univoca, e a seconda degli studi la BPH è considerata da sola, o con aumento di volume della prostata/disfunzione erettile. L'autore esprime inoltre le sue considerazioni su due delle terapie di combinazione. α_1 -litici + 5-ARI: in MTOPS il beneficio della combinazione sugli α_1 -litici era solo 0,8 unità IPSS, giudicata clinicamente insignificante. I risultati di CombAT erano applicabili solo a uomini con prostate grandi/molto grandi. Entrambi erano stati disegnati per indagare la progressione di malattia, non il miglioramento dei LUTS. Tuttavia, il peggioramento dei sintomi era responsabile dell'80% della progressione clinica e su questo parametro α_1 -litici e 5-ARI

avevano la stessa efficacia. Inoltre, la riduzione del rischio osservata viene ridimensionata dall'analisi del NNT: da MTOPS emergeva che per prevenire un singolo episodio di progressione dei sintomi, AUR, o terapia invasiva per BPH, dovrebbero essere trattati con 5-ARI in aggiunta agli α_1 -litici rispettivamente 36, 151 e 54 uomini, per una media di 4,5 anni, e da CombAT che per prevenire un episodio di AUR o chirurgia per BPH, 30 e 18 uomini con prostate grandi/molto grandi dovrebbero essere trattati per 4 anni. Quindi la combinazione sembra avere benefici clinici trascurabili nel breve termine o nel prevenire la progressione di malattia. Nella coorte di uomini con prostata grande/molto grande i benefici sono modesti, sia per il controllo a breve termine dei sintomi, che per la progressione di malattia. Un'analisi costo-efficacia limiterebbe l'entusiasmo nella maggior parte dei casi. Per quanto concerne α_1 -litici + antimuscarinici, TIMES ha fallito nel dimostrare un miglioramento dei sintomi qualitativamente maggiore della combinazione rispetto agli α_1 -litici. La riduzione della frequenza urinaria/24 ore mostrata dalle analisi post hoc non è consistente, senza considerare le limitazioni intrinseche di questo tipo di analisi. Infine, 12 settimane non sono un intervallo adeguato per la valutazione dei rischi nel sottogruppo con OAB. L'autore conclude che gli α_1 -litici dovrebbero essere la terapia di prima linea nella BPH; se i sintomi non sono controllati adeguatamente, andrebbe aggiunto un 5-ARI o un antimuscarinico, rispettivamente in pazienti con prostate molto grandi (>50 ml) per ridurre il rischio di AUR, e in caso di OAB.

Parole chiave: terapia di combinazione; iperplasia prostatica benigna; revisione sistematica.

Conflitti di interesse: alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende Farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico:

F Ilhase C et al. Systematic Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol 2013; 64 (2): 228-43.

Lepor H. Combination Therapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms: 1+1 Does Not Equal 2. Eur Urol 2013; 64 (2): 244-48.

Note

* Evidenze da almeno un trial controllato randomizzato.

** AUA-SS: questionario che misura la frequenza di sintomi quali: sensazione di incompleto svuotamento vescicale, frequenza minzionale, intermittenza, urgenza, flusso debole, esitazione e nicturia. Ciascuna delle 7 domande può essere classificata con un punteggio da 0 a 5. Benché i limiti siano relativamente arbitrari, vengono considerati 3 range di severità sintomatologica, così divisi: "leggera" (da 0 a 7), "media" (da 8 a 19) e "severa" (da 20 a 35).

L'IPSS deriva dall'AUA-SS: in aggiunta alle 7 domande sulla sintomatologia, ce n'è una sulla qualità di vita.

#Analisi costo-efficacia: serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio (esprimendo il beneficio in unità cliniche o fisiche) nel confronto tra due o più trattamenti finalizzati al medesimo obiettivo terapeutico ma aventi efficacia clinica differente.

Variazioni nel dosaggio dei farmaci assunti da pazienti con cirrosi epatica: impatto sull'insorgenza di reazioni avverse e sui ricoveri ospedalieri A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La maggioranza dei farmaci sul mercato sono eliminati principalmente mediante la via epatica. Molti pazienti affetti da cirrosi epatica hanno un metabolismo epatico alterato di tali farmaci, in funzione della gravità della patologia. Poiché i processi di estrazione epatica sono spesso inefficienti in tali pazienti, molti farmaci possono subire un incremento sostanziale della biodisponibilità. La causa di tale fenomeno è probabilmente da ricercare in una ridotta esposizione degli epatociti al flusso ematico, a causa di shunt extra- ed intra-epatici, e della capillarizzazione dell'endotelio sinusoidale. Si riscontrano, inoltre, modifiche degli enzimi del metabolismo epatico di fase I (in particolare del sistema del CYP450) che comportano, a loro volta, modifiche della clearance epatica di farmaci metabolizzati e/o escreti dal fegato. Tali aspetti possono determinare un differente comportamento farmacocinetico di questi farmaci, con un possibile aumento del rischio di comparsa di reazioni avverse (Adverse Drug Reactions, ADR). A causa di queste alterazioni farmacocinetiche, ma anche farmacodinamiche, l'approccio alla terapia farmacologica in pazienti affetti da cirrosi epatica risulta spesso complessa.

Al fine di ottenere utili informazioni circa il trattamento farmacologico di pazienti con cirrosi epatica, lo studio, basandosi sui dati di un precedente studio descrittivo, retrospettivo e trasversale, ha valutato la prevalenza di farmaci a dosaggio inadeguato e la possibile associazione tra la somministrazione di un dosaggio inadeguato e la comparsa di ADR e i giorni di ospedalizzazione.

Lo studio ha selezionato 400 pazienti affetti da cirrosi epatica e ricoverati presso l'ospedale universitario di Basilea (Svizzera), per i quali sono stati raccolti dati demografici e relativi a diagnosi, terapia farmacologica, potenziali interazioni farmacologiche e comparsa di ADR all'immissione in ospedale. Ciascuno dei 400 pazienti cirrotici ha ricevuto in media 5 farmaci (da 0 a 18), 3 dei quali (da 0 a 16) risultavano eliminati prevalentemente per via epatica. In 112 pazienti (28%) è stata riscontrata la comparsa di 200 ADR con un nesso di causalità definito, possibile o probabile; tali reazioni sono risultate maggiormente associate ai farmaci spironolattone, torasemide, furosemide e ibuprofene. In 86 pazienti (21,5%) sono state, inoltre, riscontrate 132 potenziali interazioni farmacologiche.

I farmaci sono stati suddivisi in cinque categorie, in base al valore di Q_0 (frazione del farmaco extra-renale, ovvero la frazione di farmaco che non subisce escrezione renale ma risulta frequentemente metabolizzata a livello epatico) e della estrazione epatica (E_h). Le categorie 1, 2 e 3 corrispondevano, rispettivamente, a valori di estrazione epatica elevata, intermedia e bassa; la categoria 4 ha incluso i farmaci con valori di Q_0 0,5, per i quali l'eliminazione è per lo più renale; infine, la categoria 5 ha incluso farmaci con valori di Q_0 e E_h sconosciuti.

Tutti i pazienti inclusi hanno ricevuto un trattamento farmacologico a lungo termine che, all'immissione in ospedale, risultava a dosaggio di mantenimento. All'ingresso, il dosaggio è stato confrontato con le raccomandazioni generali relative alle dosi da utilizzare nei pazienti con cirrosi epatica fornite dal Physicians' Desk Reference (PDR), da Micromedex® e dal Registro Farmaceutico svizzero. Per i pazienti delle categorie 1, 2 e 3 il dosaggio dovrebbe essere ridotto, rispettivamente, del 50-75%, 50% e 0-50%. Tutti i farmaci controindicati o prescritti ad un dosaggio non conforme a quanto riportato nelle raccomandazioni considerate sono stati classificati come "farmaci a dosaggio inadeguato" e analizzati in base al numero di utilizzatori ed al codice ATC di appartenenza. Le ADR associate a tali farmaci sono state classificate come ADR di tipo A, dose-dipendente e prevenibile e di tipo B, dose-indipendente e non prevenibile. È stato poi valutato l'impatto del dosaggio inadeguato sulle ospedalizzazioni e sulla mortalità. Al fine di identificare l'effettiva associazione tra la prescrizione del dosaggio inadeguato e il rischio di comparsa di una ADR, è stato calcolato il rischio relativo, espresso come Odds Ratio (OR), con un livello di significatività del 5%, tra i pazienti in trattamento con dosaggio inadeguato e i pazienti in trattamento con un dosaggio raccomandato.

Le più importanti informazioni concernenti i farmaci, quali, ad esempio, la controindicazione in caso di patologie epatiche, sono state fornite dal PDR e da Micromedex®. I farmaci maggiormente controindicati in pazienti con cirrosi epatica sono risultati i FANS, a causa di un aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale ed insufficienza renale, e gli inibitori di pompa protonica, per un aumentato rischio di peritonite batterica spontanea e di infezioni da Clostridium difficile.

Al momento dell'ospedalizzazione, i 400 pazienti con cirrosi epatica (categorie Child*: A, 70 pazienti; B, 157 pazienti e C, 173 pazienti) avevano avuto un totale di 1653 prescrizioni (in media 4 farmaci per paziente, intervallo 0-15, con l'esclusione di vitamine e minerali). La maggior parte di questi farmaci era caratterizzata da un'estrazione epatica bassa o alta (29,4% vs 27,4%), il 19,2% da un'estrazione epatica intermedia, il 12,3% da eliminazione renale e l'11,7% da processi di eliminazione non noti. In totale, 336 farmaci (20,3% del totale; 47,6% della categoria 2; 20,1% della categoria 4; 18,1% della categoria 3; 10,6% della categoria 1 e 4,1% della categoria 5) sono stati assunti ad un dosaggio inadeguato in 184 pazienti. Di questi farmaci, 36 sono risultati controindicati in pazienti con cirrosi epatica e 300 sono stati assunti a dosaggi eccessivi. È stato riscontrato, altresì, che la maggior parte dei farmaci è stata somministrata a dosaggi adeguati (68,4% del totale, 89,4% della categoria 1, 81,7% della categoria 3, 80,0% della categoria 4, 51,7% della categoria 2 e il 2,5% della categoria 5) e solo nell'11,1% non è stato possibile valutarne il dosaggio assunto.

I farmaci maggiormente associati ad una dose inadeguata sono risultati quelli che agiscono sul tratto gastrointestinale e metabolismo (ATC A; n=137), sul sistema nervoso (ATC N; n=80), sul sistema cardiovascolare (ATC C; n=62) e sul sistema muscolo scheletrico (ATC M; n=31).

In particolare, quelli responsabili della comparsa di ADR sono stati i farmaci appartenenti alle classi A02 (farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida), A10B (farmaci ipoglicemizzanti orali), M01A (FANS e antireumatici), N05C (ipnotici e sedativi) ed N02B (altri analgesici e antipiretici).

In totale, 120 pazienti hanno presentato 210 ADR (delle quali 164 prevenibili, 78,1% delle totali). Di queste, 47 (22%) si sono presentate nel gruppo Child A, 68 (33%) nel gruppo Child B e 95 (45%) nel gruppo Child C; 69 ADR (29% del totale, di cui 47 prevenibili) sono risultate associate ad un dosaggio inadeguato in 46 pazienti (14 nel gruppo Child A, 21 nel gruppo Child B e 34 nel gruppo Child C). Inoltre, 24 ADR, verificatesi in 24 pazienti (6 appartenenti al gruppo A, 6 al gruppo B e 12 al gruppo C), sono state causa di ospedalizzazione. I pazienti sottoposti a terapia con dosaggio inadeguato hanno presentato un numero più alto di ricoveri ospedalieri rispetto ai pazienti trattati con dosaggi adeguati (10,9%; n=20 vs 1,9%; n=4). Le ADR più comuni che hanno causato ospedalizzazione sono state la peritonite batterica spontanea (associata a omeprazolo, esomeprazolo o pantoprazolo), infezioni da *Clostridium difficile* (omeprazolo o esomeprazolo), sanguinamento gastrointestinale (diclofenac, ibuprofene, piroxicam o fenprocumone), coma (midazolam) e peggioramento di ascite (ibuprofene); i pazienti, che hanno presentato tali reazioni, sono stati ricoverati per un periodo totale di 96 giorni.

Le ADR sono risultate più frequenti nei pazienti in trattamento con dosaggi inadeguati rispetto ai pazienti che assumevano dosaggi raccomandati (20,5% vs 13,5%; ADR prevenibili: 14,0% vs 10,6%), fatta eccezione per le reazioni causate da farmaci di categoria 1 (16,7% vs 20,0%) e da farmaci soggetti a eliminazione renale di categoria 4 (12,2% vs 25,2%). L'aumento delle ADR da dosaggi inadeguati è stato particolarmente pronunciato per i farmaci di categoria 3 (33,0% vs 14,1%), seguiti da quelli di categoria 2 (18,5% vs 12,2%). Per quanto concerne invece la categoria 5, la comparsa di ADR è risultata più frequentemente associata a farmaci non raccomandati o controindicati in caso di cirrosi epatica rispetto agli altri farmaci della stessa categoria (12,5% vs 4,9%). L'unico gruppo ATC associato in modo statisticamente significativo ad un aumento del rischio di comparsa di ADR è stato quello dai farmaci che agiscono sul sistema muscolo scheletrico (ATC M: OR 11,1; Intervallo di Confidenza, IC 95%: 2,5-66,5), FANS inclusi. In caso di insorgenza di ADR, la percentuale di sospensioni del trattamento è risultata simile tra i farmaci somministrati con dosaggi inadeguati (74% del totale; 100% delle categorie 4 e 5; 76,2% della categoria 3; 70% della categoria 2; 60% della categoria 1) e i farmaci assunti a dosi raccomandate (74,8% del totale; 100% della categoria 5; 88,5% della categoria 4; 77,6% della categoria 1; 76,5% della categoria 2; 60,5% della categoria 3). In caso di comparsa di ADR, il tasso di mortalità è risultato simile sia con i farmaci assunti a dosaggi inadeguati che adeguati (24,5% vs 23,9%); in assenza di ADR, la somministrazione di un dosaggio inadeguato ha determinato un tasso di mortalità pari al 14,6%.

Di tutti i farmaci assunti dai pazienti inclusi nello studio, 36 (2,2%) risultavano controindicati in caso di cirrosi epatica [ibuprofene (12), diclofenac (9), acido mefenamico (5), diazepam (3), atorvastatina (2), acemetacina (1), piroxicam (1), acido acetilsalicilico analgesico (1), metildopa (1), pravastatina (1)]; in particolare, le controindicazioni hanno interessato i farmaci di categoria 1 (acido acetilsalicilico, atorvastatina, pravastatina), categoria 2 (diclofenac), categoria 3 (acemetacina, ibuprofene, piroxicam, diazepam, zopiclone, metildopa) e categoria 5 (acido mefenamico). Questi farmaci sono risultati responsabili di 28 ADR, la maggior parte delle quali rappresentata da sanguinamento gastrointestinale/ulcera (associata ai FANS). Gli inibitori di pompa protonica sono stati responsabili della comparsa di 9 casi (su 18 in totale) di peritonite batterica spontanea e di 3 casi (su 6 in totale) di infezione da *Clostridium difficile*, con un'incidenza della comparsa delle stesse più alta nei pazienti che assumevano i suddetti farmaci ad un dosaggio inadeguato rispetto ai pazienti cui erano stati prescritti dosaggi opportuni (8,9% vs 6,3%). In 6 casi, la peritonite batterica e l'infezione da *Clostridium difficile* hanno causato ospedalizzazione.

In conclusione, circa il 20% delle prescrizioni nei pazienti affetti da cirrosi epatica è risultata inadeguata, a causa di un dosaggio eccessivo e/o per una controindicazione di uno o più farmaci. L'inadeguatezza del dosaggio assunto ha condotto più frequentemente alla comparsa di ADR rispetto a quanto avvenuto nei pazienti che hanno assunto dosaggi adeguati (20,5% vs 13,5%) e lo stesso si è verificato per la percentuale di ricoveri ospedalieri a causa di ADR

(10,3% vs 1,9%). Il 78% di tutte le ADR e il 68% di quelle causate da un dosaggio inadeguato sono state classificate come prevenibili.

Secondo gli autori, i risultati dell'analisi effettuata evidenziano che per i farmaci di categoria 1 (con elevata estrazione epatica) e di categoria 4 (eliminati prevalentemente per via renale), le ADR causate da un dosaggio inadeguato non hanno superato quelle associate alla somministrazione di dosaggi raccomandati. Il dosaggio inadeguato per i farmaci di categoria 4 ha interessato principalmente la prescrizione di metformina e il dosaggio di ramipril. La metformina dovrebbe essere evitata in pazienti con cirrosi epatica, poiché causa di un aumentato rischio di acidosi lattica; il ramipril, invece, dovrebbe essere usato a bassi dosaggi, poiché i cambiamenti emodinamici tipici del paziente cirrotico predispongono ad una ipoperfusione e/o una ipofiltrazione renale, con aumento del rischio di insufficienza renale. I farmaci controindicati più prescritti in questi pazienti sono risultati i FANS, responsabili di 25 ADR, 5 delle quali hanno causato ospedalizzazione. I pazienti cirrotici in trattamento con FANS mostravano una probabilità del 50% di sviluppare una ADR grave. Oltre ai FANS, anche i sedativo-ipnotici e gli antidiabetici orali hanno determinato la comparsa di frequenti ADR, quali encefalopatia epatica e ipoglicemia.

In conclusione, i dati ottenuti suggeriscono che i pazienti affetti da cirrosi epatica con prescrizioni inappropriate, soprattutto per controindicazione dei farmaci, sono ad alto rischio di insorgenza di ADR, che può conseguentemente portare ad un aumentato rischio di ospedalizzazione. Pertanto, l'approccio terapeutico del paziente cirrotico dovrebbe prevedere l'esclusione dei farmaci controindicati e la somministrazione di dosaggi opportuni, soprattutto per i farmaci prescritti per patologie non epatiche.

Parole chiave: cirrosi epatica, reazioni avverse, ospedalizzazione, studio retrospettivo trasversale.

Riferimento bibliografico:

Carmen C. Franz et al. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:565-1573.

Note:

* La gravità della cirrosi epatica è comunemente stabilita sulla base della classificazione di Child-Pugh. Questa classificazione considera i valori di bilirubina, albumina, INR, la presenza e la gravità di ascite ed encefalopatia per assegnare i pazienti nelle classi A, B o C; la classe A ha una prognosi favorevole, mentre la classe C è ad alto rischio di morte.

Valutazione dell'utilizzo e del rischio associato ad uso concomitante di aspirina e anticoagulanti orali in pazienti con fibrillazione atriale. Risultati dal registro ORBIT-AF

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente negli Stati Uniti rappresentando uno dei principali fattori di rischio di ictus ischemico. La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta il gold standard per la prevenzione degli eventi embolici nel soggetto con FA, tuttavia molti pazienti presentano in concomitanza lesioni aterosclerotiche e per tale motivo possono trarre vantaggio dall'aggiunta di aspirina alla TAO. Ad oggi sono ben pochi i dati disponibili sull'uso concomitante di antiaggreganti piastrinici e TAO nel paziente fibrillante ed il rischio che nasce dall'utilizzo nella pratica clinica di tale combinazione è poco conosciuto.

Allo scopo di rispondere a tali domande sono stati utilizzati i registri di dimissione ospedaliera dello studio ORBIT-AF allo scopo di investigare gli outcome clinici derivanti dal contemporaneo utilizzo di aspirina in pazienti in trattamento con TAO per fibrillazione atriale.

Il registro ORBIT-AF consisteva in uno studio osservazionale di pazienti affetti da FA in cura presso medici di base, cardiologi ed elettrofisiologi negli Stati Uniti. La popolazione totale dello studio ORBIT-AF comprendeva 10126 pazienti arruolati in 176 centri nel periodo che andava

da Giugno 2010 ad Agosto 2011. Per gli scopi di questa analisi sono stati esclusi i soggetti che non assumevano alcun farmaco anticoagulante orale. I pazienti con FA confermata all' ECG, di età 18 anni, capaci di fornire consenso informato e disponibili al follow-up di 6 mesi sono stati considerati eleggibili. Sono stati esclusi i pazienti affetti da cause reversibili di FA (patologie tiroidee, FA post-operatoria ecc.) o con aspettativa di vita < 6 mesi. Si è quindi ottenuta una popolazione di 7347 soggetti provenienti da 174 centri. La popolazione in studio veniva divisa in due gruppi: TAO in monoterapia o combinazione di TAO e ASA. Sono state equilibrate le caratteristiche di base tra i due gruppi (stato della fibrillazione, precedenti stroke o sanguinamenti, profilo cardiovascolare). Il rischio di stroke o sanguinamenti è stato calcolato utilizzando i punteggi CHADS₂, CHA₂ DS₂-VASc, e ATRIA*. Sono stati inoltre esclusi dallo studio i pazienti che assumevano altri antiaggreganti piastrinici (prasugrel, clopidogrel). Nell'intera popolazione studiata, le caratteristiche di base associate all'utilizzo di TAO in monoterapia o TAO+ASA sono state misurate tramite l'utilizzo di un modello multivariabile. Nei pazienti con follow-up a 6 mesi (6540/7347, 89%) è stata valutata l'adesione (della terapia. Infine sono stati valutati gli outcome a 6 mesi in entrambi i gruppi di trattamento e comprendevano: morte, prima ospedalizzazione, episodi emorragici (sanguinamenti maggiori classificati tramite l'utilizzo dei criteri della International Society on Trombosis and Hemostasis, e sanguinamenti minori), eventi ischemici (infarto del miocardio [IM], rivascolarizzazione, stroke o eventi trombotici non cerebrali, TIA). Oltre un terzo dei pazienti (35%, n=2543) assumeva aspirina, in concomitanza alla TAO. Il dosaggio di ASA era compreso tra 81 mg (n=2251/2543, 88,5%), 162 mg (n=12/2543, 0,5%), 325 mg (n=272/2543, 10,7%), e altre dosi (n=8/2543). In totale, l'utilizzo di dabigatran era del 6,9% nel gruppo trattato con TAO (n=332/4804) e del 6% nel gruppo TAO+aspirina (n=153/2543). I soggetti del gruppo TAO+aspirina erano leggermente più giovani ma presentavano più morbilità che includevano ipertensione, iperlipidemia, diabete, patologie polmonari e scompenso cardiaco rispetto ai pazienti che ricevevano solamente TAO. Il tasso di sanguinamenti non differiva significativamente (p=0,1) tra i due gruppi: 8,2% vs. 7,1% rispettivamente, per monoterapia con TAO e TAO+ASA. I pazienti in terapia con TAO+ASA presentavano con maggiore frequenza FA di nuova insorgenza o episodi parossistici di FA (4,6% vs. 3,8% per nuova insorgenza, 47% vs. 45% per episodi parossistici di FA) rispetto ai pazienti con FA persistente (30% vs. 33%, p=0,003). Il rischio di stroke era maggiore nei pazienti che ricevevano in contemporanea aspirina (CHADS₂ >2 per 72% in monoterapia con TAO vs. 79% per gruppo con TAO+ASA, p<0,0001), mentre il punteggio di sanguinamento ATRIA non differiva tra i due gruppi (17% con punteggio ATRIA >5 in ciascun gruppo, p=0,7). I disturbi cardiovascolari comprendenti patologie coronarie, cerebrali o arteriose periferiche erano comuni in entrambi i gruppi. Il 39% dei pazienti riceventi TAO+ASA non presentava storia di malattia aterosclerotica, mentre il 37% dei soggetti in monoterapia con TAO presentava una anamnesi positiva per patologia cardiovascolare. Il maggiore effetto positivo veniva osservato nei pazienti affetti da patologia coronarica (OR aggiustato 2,23, 95% IC 1,82-2,73), con stent medicato (OR aggiustato 1,56, 95% IC 1,05-2,32), precedente stroke o TIA (OR aggiustato 1,45, 95% IC 1,25-1,67). A sei mesi di follow-up, il tasso di utilizzazione della terapia rimaneva stabile, con l'89% dei pazienti che avevano iniziato il trattamento con TAO in monoterapia che rimaneva in terapia e l'81% dei pazienti in trattamento con TAO+ASA che rimaneva in trattamento. Il tasso di sanguinamenti maggiori e di ospedalizzazione per sanguinamento era significativamente maggiore nel gruppo trattato con TAO+ASA. Si sono presentate 6 emorragie intracraniche nel gruppo in monoterapia con TAO contro 10 emorragie cerebrali nel gruppo TAO+ASA (0,14% vs. 0,43%, p=0,02). Dopo una correzione per le caratteristiche di base dei pazienti, i sanguinamenti maggiori (HR 1,53, 95% IC 1,20-1,96) e le ospedalizzazioni per sanguinamento (HR 1,52, 95% IC 1,17-1,97) avvenivano ugualmente con maggiore frequenza nel gruppo trattato con TAO+ASA; il tasso di eventi ischemici era basso in entrambi i gruppi; si verificavano 16 episodi di infarto del miocardio (0,38%) in pazienti con TAO in monoterapia contro 11 (0,48%) nei pazienti in duplice terapia TAO+ASA, rivascolarizzazione coronarica in 28 (0,66%) vs. 31 (1,35%), stroke o embolismi non cerebrali (0,42%) vs. 15 (0,65%), TIA in 7 (0,17%) vs. 3 (0,13%).

L'utilizzo di una duplice terapia con TAO e ASA in pazienti con FA risulta associato ad un significativo aumento del rischio di sanguinamenti rispetto alla monoterapia con TAO. La terapia ottimale per pazienti affetti da FA rimane poco chiara.

Limiti dello studio: i risultati di questo studio provengono dall'analisi di un registro nazionale; per tale motivo possono essere presenti dei limiti derivanti dal metodo di analisi, selezione dei pazienti e altri BIAS. I due gruppi di trattamento (TAO e TAO+ASA) venivano creati in modalità non randomizzata e quindi potevano esistere delle differenze di base riguardo il rischio di sanguinamenti o ischemia tra le due popolazioni in studio, che non potevano essere completamente corrette da una regressione lineare. Infine non si poteva conoscere l'eventuale utilizzo di aspirina al di fuori della terapia antitrombotica per FA.

Parole chiave: fibrillazione atriale, aspirina, anticoagulanti orali.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Janssen. Diversi Autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende Farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Steinberg BA et al. Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy with Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ORBIT-AF Registry. *Circulation*, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927, published online July 16, 2013.

Note

*CHADS₂: Il punteggio Chads₂ viene normalmente utilizzato per calcolare il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale ed è predittivo di TIA e ictus anche nei soggetti senza Fa e con malattia coronarica stabile. Viene assegnato 1 punto per ciascuna delle seguenti condizioni: scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età \geq 75 anni, diabete; e 2 punti in caso di stroke o TIA pregresso. Il massimo punteggio ottenibile è 6.

CHA₂DS₂-VASc: Il nuovo punteggio CHA₂DS₂-VASc migliora la stratificazione del rischio rispetto al tradizionale punteggio CHADS₂ per valutare il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Nel punteggio CHADS₂ l'insufficienza cardiaca, l'ipertensione, l'età superiore a 75 anni, il diabete valgono un punto, mentre un precedente ictus vale due punti. Nel nuovo CHA₂DS₂-VASc, l'età viene valutata in modo diverso, con due categorie (età da 65 a 74 e oltre 75 anni) e vengono aggiunti due fattori di rischio come il sesso femminile e una storia di malattia vascolare; ogni componente nel punteggio CHA₂DS₂-VASc vale 1 punto, tranne l'ictus e l'età \geq 75 anni che valgono due punti. Il massimo punteggio ottenibile è 9.

ATRIA: allo scopo di stimare il rischio emorragico del paziente con FA che deve essere sottoposto a terapia anticoagulante orale, il gruppo di lavoro "Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation" (ATRIA) ha elaborato un nuovo punteggio di rischio per emorragia considerando 5 principali fattori: anemia (3 punti), insufficienza renale grave (filtrato glomerulare $<$ 30 ml/min o dialisi, 3 punti), età \geq 75 anni (2 punti), precedente emorragia (1 punto), diagnosi di ipertensione (1 punto). Sono state quindi create 3 categorie di rischio: basso rischio (0-3 punti), rischio intermedio (4 punti), alto rischio (5-10 punti).

Studio randomizzato, in cieco e controllato con placebo sull'utilizzo della darbopoietina nei nati pre-termine

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Studi recenti hanno suggerito un'associazione tra la morbidità nei prematuri, quale l'enterocolite necrotizzante e le emorragie intracraniche clinicamente significative, e le trasfusioni e l'altitudine sembra aumentare la frequenza di trasfusioni. L'utilizzo di agenti che stimolano l'eritropoiesi può essere utile per diminuire la frequenza di trasfusioni. Tra questi, è noto che la darbopoietina (Darbe) deve essere somministrata meno frequentemente dell'eritropoietina (Epo), ma il suo utilizzo ripetuto nei pre-termine non è mai stato valutato.

Scopo dello studio è stato quello di verificare se la somministrazione di darbopoietina nei prematuri diminuisca la frequenza delle trasfusioni rispetto al placebo e richieda una frequenza di somministrazioni inferiore rispetto all'eritropoietina. Tale valutazione è stata fatta in 4 Centri Ospedalieri localizzati in altitudine e utilizzando un protocollo restrittivo relativo alla prescrizione di trasfusioni.

Per lo studio sono stati arruolati neonati del peso compreso tra 500 e 1250 g nati da non più di 48 ore in 4 Centri Ospedalieri negli Stati Uniti localizzati ad una quota superiore ai 1500 metri. Sono stati considerati come criteri di esclusione: le trisomie, le anomalie congenite significative, l'ipertensione, l'epilessia, le trombosi, la malattia emolitica. Sono stati anche esclusi pazienti che avevano già ricevuto Epo. I pazienti sono stati inclusi in uno dei seguenti gruppi: Epo, ad una dose di 400 U/kg, 3 volte la settimana; Darbe, ad una dose di 10 mg/kg, una volta la settimana (più due iniezioni senza principio attivo); placebo, tre iniezioni senza principio attivo. Tutti gli operatori non erano a conoscenza del tipo di trattamento ad eccezione del farmacista responsabile della ricerca e del coordinatore. La somministrazione è stata effettuata fino al virtuale completamento delle 35 settimane di gestazione, alle dimissioni, al trasferimento in altro ospedale o alla morte.

Criteri per la sospensione dello studio erano: conta neutrofila $<500/\mu\text{l}$, ematocrito $>50\%$ (se non dovuto alla trasfusione) associato ad una conta reticolocitaria assoluta di 200000 cellule/ μl , trombocitopenia ($<50000/\mu\text{l}$), trombocitosi ($>700000/\mu\text{l}$), creatinina elevata ($>2,7$ mg/dl), reazioni avverse sistemiche all'iniezione, ipertensione. Lo studio è stato ripreso se queste condizioni si risolvevano. Lo studio è stato interrotto in presenza di attacchi epilettici o di trombosi e anche nel caso in cui si presentassero una seconda volta ipertensione o neutropenia. Tutti i pazienti sono stati trattati anche con ferro, folati e vitamina E. Il dosaggio del ferro è stato modificato in funzione dei livelli di ferritina.

L'ematocrito e i valori reticolocitari assoluti sono stati valutati il giorno 1 e ogni 2 settimane. I clinici sono stati informati dei dati di laboratorio solo se sulla base di questi era necessario sospendere/interrompere lo studio o prescrivere una trasfusione. La ferritina è stata valutata ai giorni 14 e 42 dello studio. Tutti i pazienti sono stati valutati per la presenza di anticorpi anti-Epo e anti-Darbo. La pressione sanguinea è stata valutata ogni giorno. Sono stati registrati i giorni di ventilazione, la lunghezza dell'ospedalizzazione, l'incidenza di displasia broncopulmonare, retinopatia del prematuro, emorragie intracraniche, dotto arterioso pervio e suo trattamento, enterocolite necrotizzante, sepsi a ritardato sviluppo, neutropenia e trombocitopenia.

Le trasfusioni sono state praticate seguendo il protocollo restrittivo di trasfusione adottato nell'Università del New Mexico. In sintesi, tale protocollo prevede di trattare in ogni caso pazienti con ematocrito <18 e emoglobina <6 . In caso di ematocrito compreso tra 30 e 18 ed emoglobina compresa tra 6 e 10 la decisione di trattare è stata presa solo nel caso di presenza di altri sintomi o in caso di supporto respiratorio. In caso di ematocrito >30 ed emoglobina >10 il paziente non è stato trasfuso.

Obiettivo primario dello studio è stato il numero di trasfusioni necessarie. Obiettivi secondari sono stati il numero di donatori, i valori reticolocitari assoluti, l'ematocrito, la durata dell'ospedalizzazione, le morbidità associate alla condizione di prematurità ed in particolare la retinopatia.

Tra il luglio 2006 e il maggio 2010 sono stati valutati 905 bambini e di questi sono risultati arruolabili 513 ma ne sono stati arruolati solo 102. I motivi principali del mancato arruolamento sono stati il rifiuto al consenso (49%) o l'inclusione in un altro studio (43%). Tre pazienti sono stati esclusi dall'analisi per diversi motivi. Altri non hanno ricevuto appropriato trattamento. Sono stati quindi trattati 32 pazienti con Darbo, 32 con Epo e 30 con placebo.

Analizzando le caratteristiche basali delle madri e dei figli randomizzati nei 3 gruppi non sono state evidenziate differenze significative tranne una distribuzione non omogenea nei sessi, essendo preponderante nel gruppo della Darbo il sesso femminile ($p<0,039$) e la percentuale di madri con anamnesi di aborto, più alta nel gruppo placebo ($p<0,039$).

Non ha ricevuto alcuna trasfusione il 59% dei pre-termine nel gruppo Darbo, il 52% nel gruppo Epo e il 38% nel gruppo placebo. Tali differenze sono risultate significative ($p=0,015$ combinando i due trattamenti). I pre-termine trattati sono stati esposti a meno donatori ($p=0,044$ combinando i due trattamenti). La conta reticolocitaria assoluta è risultata superiore nei pre-termine trattati rispetto al gruppo placebo ($p<0,001$). Al contrario non sono state rilevate differenze nella conta delle piastrine e dei neutrofili. La concentrazione di ferritina è risultata superiore nel gruppo placebo e più pre-termine trattati hanno richiesto un aumento della dose di ferro. La mortalità e le morbidità sono risultate simili nei diversi gruppi ($p>0,2$). La mortalità e la morbidità sono risultate sovrapponibili nei diversi gruppi, differenze di un certo rilievo appaiono essere: emorragia intracranica severa (7 nel gruppo placebo, 3 Epo e 3 Darbo), morte (3 placebo, 1 Epo e 2 Darbo) e convulsioni (0 placebo 1 Epo e 3 Darbo).

Questo è il primo studio randomizzato e controllato che valuta l'utilizzo di Darbo e dimostra che i pre-termine trattati con Darbo o Epo hanno un dimezzamento del numero di donatori e di trasfusioni rispetto al placebo. Il successo di questo studio rispetto ad altri che hanno valutato l'Epo può dipendere dal trattamento precoce (circa alla sessantesima ora di vita, 12-24 ore prima rispetto agli altri studi).

Un'analisi Cochrane ha dimostrato una modesta riduzione delle trasfusioni nei pretermine trattati con Epo, ma è stato valutato che la conseguente diminuzione del numero di trasfusioni (1 o 2 trasfusioni in meno) non darebbe un vantaggio significativo al paziente. Al contrario, gli autori sostengono che tale riduzione potrebbe dare vantaggi significativi se si considera l'associazione recentemente dimostrata tra trasfusioni precoci e emorragia intracranica severa e tra trasfusioni tardive e enterocolite necrotizzante. Da questo punto di vista utilizzare Epo o Darbo e seguire linee guida restrittive per quanto riguarda la prescrizione di trasfusioni potrebbe essere utile.

Lo studio non valuta le conseguenze a lungo termine di tale atteggiamento terapeutico. Studi sugli animali e qualche dato sull'uomo suggeriscono che la Darbo e l'Epo hanno effetti neuroprotettivi con effetti positivi sullo sviluppo neurologico e cognitivo.

Lo studio non è stato pensato per valutare differenze negli effetti avversi a breve termine e a bassa incidenza, in particolare per valutare l'incidenza della retinopatia del prematuro, una patologia che è stata correlata all'utilizzo di Epo (Eur J Pediatr. 2000;159(8):627-628). Questo studio e uno studio precedente dello stesso gruppo non hanno rilevato differenze nell'incidenza né di retinopatia, né di altre patologie. D'altra parte, sono necessari studi randomizzati di dimensioni superiori per valutare la sicurezza di questi trattamenti.

Lo studio dimostra che darbopoiatina e eritropoiatina diminuiscono il numero di trasfusioni e di donatori nel neonato pre-termine, permettendo a più del 50% dei pazienti di non essere trasfuso. L'utilizzo di darbopoiatina permette di effettuare un solo trattamento alla settimana.

Conflitti di interesse: La Amgen ha effettuato il test sulla presenza di anticorpi riportato nello studio.

Parole chiave: nati pre-termine, darbopoiatina vs eritropoiatina, anemia.

Riferimenti bibliografici

Ohls RK et al. A Randomized, Masked, Placebo-Controlled Study of Darbepoetin Alfa in Preterm Infants. Pediatrics 2013;132:e119-e127.

Eruzione eczematosa cronica in età senile (CEEA): ulteriore conferma di associazione statisticamente significativa nei pazienti in terapia con farmaci bloccanti i canali per il calcio

A cura del Dott. Dario Botti

Gli specialisti dermatologi riscontrano frequentemente in pazienti di età avanzata eruzioni eczematose croniche (CEEA) di eziologia incerta: il trattamento dei sintomi di questa patologia può essere causa di disabilità per il paziente e di disagio per il clinico che si ritrova in difficoltà nel gestire l'intenso e persistente prurito.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno additato come possibili cause di CEEA le terapie farmacologiche croniche: la popolazione senile è la maggior consumatrice di farmaci pro-capite, con tassi di consumo in continua crescita.

Lo studio è stato condotto per determinare se alcune classi di farmaci, in particolare i farmaci bloccanti i canali per il calcio (CEB, Calcium Entry Blockers o calcio-antagonisti) sono associate ad eruzioni eczematose croniche in pazienti di età avanzata negli Stati Uniti.

Lo studio caso-controllo retrospettivo ha cercato di caratterizzare l'epidemiologia di CEEA in un arco di tempo di 6 anni, verificando l'ipotesi che la classe farmacologica dei calcio-antagonisti sia più strettamente associata all'insorgenza di eritemi eczematosi rispetto ad altre classi di farmaci. Inoltre è stata condotta un'analisi sui sottogruppi per verificare se i campioni biotipici

avessero mostrato caratteristiche infiammatorie tipicamente associate a eruzioni cutanee farmaco-correlate.

I casi sono stati selezionati fra pazienti che erano in cura presso il Dipartimento di Dermatologia dell'Università dello Utah, da gennaio 2005 a dicembre 2011. I casi sono stati estrapolati dal database del Dipartimento, utilizzando le parole chiave "farmaco" e "dermatite" associate alle patologie "eruzione cutanea da farmaco", "effetto avverso al farmaco", "dermatite non specificata". I criteri d'inclusione erano pazienti di età >50 anni, che assumevano almeno una terapia farmacologica, che avevano manifestato l'eruzione da almeno due mesi, con eruzione cutanea simmetrica e caratteristiche istopatologiche del campione bioptico riconducibili a dermatite spongiosa e/o dell'interfaccia. I criteri di esclusione includevano storia pregressa di dermatite atopica, nessuna terapia farmacologica in atto, esame di immunofluorescenza del prelievo cutaneo positivo, altra causa di eruzione eczematosa, chemioterapie in atto, altre patologie cutanee in atto. Sono stati raccolti anche altri dati relativi al sesso, età, etnia e risultati bioptici.

I controlli sono stati selezionati retrospettivamente dal database del Dipartimento, individuando pazienti in età senile cui era stata diagnosticata cheratosi attinica, carcinoma delle cellule basali, impetigine e cheratosi seborroica.

Lo studio ha incluso complessivamente 94 casi e 132 controlli. Il numero medio di terapie farmacologiche era 6,6 per i casi e 4,8 per i controlli. I casi includevano 79 pazienti bianchi, 10 pazienti di etnia sconosciuta, 2 ispanici, 2 asiatici, 2 nativi americani e 1 africano-americano. I controlli hanno incluso 126 pazienti bianchi, 2 ispanici, 2 asiatici, 1 nativo americano e 1 africano-americano; di questi 124 (93%) avevano in terapia cronica almeno un farmaco.

Fra i casi le classi farmacologiche più in uso sono state statine (49%), calcio-antagonisti (34%), ACE-inibitori (31%), ormoni tiroidei (32%), e diuretici tiazidici (29%). È risultata una differenza statisticamente significativa nelle classi farmacologiche dei calcio-antagonisti e dei tiazidi fra i casi e i controlli. Per i calcio-antagonisti e i diuretici tiazidici, gli odds ratio sono stati rispettivamente 4,21 (IC 95%, 1,77-9,97; p=0,001) e 2,07 (1,08-2,96; p=0,03).

Per l'analisi del sottogruppo sono stati selezionati 30 casi e 48 controlli. Le prescrizioni più frequenti fra i casi erano statine (43%), ormoni tiroidei (30%), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (23%) e calcio-antagonisti (23%); nei controlli l'8% usava calcio-antagonisti e il 19% diuretici tiazidici.

Questo studio ha confermato le conclusioni riportate qualche anno fa da Joly et al. (J Invest Dermatol. 2007;127:2766-27719) e ha portato a ulteriore correlazione fra uso di calcio-antagonisti e CEEA. Inoltre, mentre le prescrizioni di medici di medicina generale francesi e americani sembrano differire di molto, l'associazione fra calcio-antagonisti e CEEA rimane confermata anche tra la popolazione americana inclusa nello studio.

I risultati di questo studio confermano l'associazione tra l'incidenza di CEEA e terapia farmacologica con calcio-antagonisti e/o diuretici tiazidici nei pazienti di età avanzata, anche se non sono ancora note le cause patogenetiche che portano allo sviluppo di questo evento avverso.

Proprio a causa della retrospettività dello studio, alcune criticità e possibilità di bias sono inevitabili. È infatti difficoltoso ottenere e confermare i dati relativi alla "storia" farmacologica di ogni individuo, inoltre non è stato disponibile consultare un database farmaceutico computerizzato che permettesse la verifica dell'assunzione della terapia farmacologica da parte dei pazienti; sempre a causa della natura retrospettiva dello studio gli autori non hanno potuto verificare la prescrizione o l'effettiva durata di terapia utilizzate per la cura dell'eritema.

L'analisi del sottogruppo dal punto di vista istopatologico non ha dimostrato nessuna associazione statisticamente significativa.

Questo studio epidemiologico può essere importante per aiutare il clinico a decidere quale farmaco eventualmente sospendere se un paziente di età avanzata presenta CEEA.

Parole chiave: eruzioni eczematose, calcio-antagonisti, diuretici tiazidici, evento avverso.

Riferimento bibliografico:

Summers et al., Chronic Eczematous Eruption in the Aging Further Support for an Association With Exposure to Calcium Channel Blockers. JAMA Dermatol. 2013;149(7):814-818.

Sicurezza ed efficacia di metilfenidato nella cura dell'apatia nella malattia di Alzheimer: uno studio randomizzato, placebo-controllato (studio ADMET)

A cura della Dott.ssa Serena Bodei

La malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) è la principale malattia neurodegenerativa dell'invecchiamento. L'apatia è uno tra i più frequenti disturbi comportamentali presenti in pazienti affetti da AD, disturbi significativamente associati con la perdita di interesse e di motivazione nelle attività giornaliere, in assenza di depressione o di altri cambiamenti dell'umore. Evidenze sperimentali suggeriscono che, nella malattia di Alzheimer, l'apatia è associata con una diminuzione della trasmissione dopaminergica, perciò è stato ipotizzato che i trattamenti che aumentano la dopamina (come il metilfenidato) potrebbero essere efficaci per la cura dell'apatia nella malattia di Alzheimer.

Lo studio ADMET (Apathy in Dementia Methylphenidate Trial) randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco prevedeva l'arruolamento di pazienti AD con apatia.

Scopo di questo studio è valutare la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo di metilfenidato nel trattamento dell'apatia in pazienti con malattia di Alzheimer.

Tra giugno 2010 e ottobre 2011, secondo i criteri NINCDS-ADRDA*, sono stati randomizzati 60 pazienti (in un rapporto 1:1, metilfenidato n= 29; placebo n=31) (, 37 (67%) dei quali erano donne. I pazienti sono stati reclutati presso centri medici del Maryland, del South Carolina e di Toronto. I criteri di inclusione erano rappresentati da una diagnosi di possibile o probabile AD; stabilità clinica accertata; MMSE score** di almeno 10; apatia clinicamente significativa per almeno 4 settimane, definita come frequenza di apatia NPI[§]; se i pazienti erano trattati con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), questo doveva essere stato fornito in una dose stabile per i 3 mesi precedenti. Dopo la randomizzazione del 14° paziente, il protocollo è stato modificato e ha consentito l'inclusione di quei partecipanti in trattamento con un inibitore della ricaptazione della serotonina-noradrenalina, con almeno i tre mesi precedenti di stabilità di dose. I criteri di esclusione erano rappresentati da diagnosi di episodi depressivi maggiori; agitazione/aggressività; delusione o allucinazioni con una frequenza di NPI da molto spesso a frequente e gravità da moderata a marcata; trattamento con farmaci psicotropi, tranne trazodone per il sonno ed antidepressivi come indicato sopra. L'outcome primario era rappresentato da cambiamenti nel punteggio AES^{§§}, modificazione nella ADCS-CGI-C°. L'outcome secondario era rappresentato da cambiamenti nel punteggio di apatia NPI e nel punteggio del MMSE e dalla sicurezza. Il farmaco è stato somministrato sotto forma di capsule contenenti 5 mg di metilfenidato o di lattosio (placebo). Il trattamento iniziale prevedeva l'assunzione di 1 capsula/2 volte die (10mg) e, se ben tollerato per 3 giorni, la dose veniva aumentata a 2 capsule/2 volte die (20mg). La durata del trattamento era di 6 settimane. L'ultima visita di follow-up è stata completata nel dicembre 2011. Cinquantasette partecipanti (95%) hanno completato la visita della sesta settimana e 50 (83%) hanno completato le 6 settimane di trattamento con il farmaco in studio (79% metilfenidato, n=23; 87% placebo, n=27). Ventiquattro partecipanti del gruppo metilfenidato (83%) e 25 del gruppo placebo (81%) sono stati trattati con la dose target di 4 capsule/die (20 mg metilfenidato) alla visita della sesta settimana. Solo 2 partecipanti (nel gruppo placebo) hanno preso 3 capsule/die. I medici hanno ritenuto che fosse il caso che due partecipanti interrompessero il trattamento per una probabile interazione con antidepressivi e farmaci cardiovascolari.

Le variazioni di AES, passando dal basale alle 6 settimane di trattamento, erano stimate in -2.5 punti (95% IC, -6,5 a 1,6), ma tale valore non raggiungeva la significatività statistica (p=0,23). I risultati ottenuti indicano che entrambi i gruppi hanno avuto la loro media più bassa di AES score alla 2° settimana, anche se la differenza maggiore nel cambiamento di AES tra i due gruppi era -4,0 (95% IC, -0,8 a 0,1; p=0,06) alla 4° settimana. Anche se non significativa, la proporzione di partecipanti con un miglioramento di AES era maggiore nel gruppo metilfenidato rispetto al gruppo placebo. I risultati CGI-C erano a favore del gruppo metilfenidato: il 21% dei partecipanti presentava un miglioramento moderato o marcato alla 6° settimana di trattamento, rispetto al 3% del gruppo con placebo. Anche le variazioni di

ADCS-CGI-C e NPI erano entrambe favorevoli nel trattamento con metilfenidato rispetto a quello con placebo ($p=0,02$ per entrambe le scale).

Gli eventi avversi gravi erano quelli che portavano a ospedalizzazione, visita al pronto soccorso o morte. Due pazienti, uno per gruppo, hanno mostrato eventi avversi seri (dolore addominale e riduzione dell'emoglobina), non ci sono stati morti e 2 partecipanti del gruppo metilfenidato hanno avuto allucinazioni. In questo gruppo, è stata riportata una tendenza verso una maggiore ansia ($OR=2,7$; 95% IC, 0,9 a 7,8; $p=0,07$) e perdita di peso $>2\%$ ($OR=3,7$; 95% IC, 0,9 a 19,4; $p=0,06$). Vista la possibile associazione dell'anoressia con il trattamento con metilfenidato, una perdita di peso 7% può essere considerato un evento avverso. I partecipanti del gruppo placebo mostravano più artralgia ($OR=0,3$; 95% IC, 0,1 a 0,9; $p=0,03$).

Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio includevano ipertensione, nervosismo, nausea e ansietà per il gruppo metilfenidato ed insonnia e riduzione dell'emoglobina in 2 pazienti del gruppo placebo.

L'MMSE mostrava una tendenza favorevole per il trattamento con metilfenidato: il punteggio medio (ES) aumentava da 19,0 del basale a 20,2 alle 6 settimane, mentre per quanto riguarda il placebo diminuiva da 20,4 a 20,1, per una differenza di 1,5 (95% IC, -0,1 a 3,1; $p=0,06$).

Il metilfenidato, farmaco che aumenta la neurotrasmissione dopaminergica, è efficace nel trattamento dell'apatia nella malattia di Alzheimer, infatti, il trattamento con questo farmaco per 6 settimane era associato con una riduzione significativa nei sintomi dell'apatia nei pazienti con AD

In conclusione, è stato osservato che gli outcome, CGI-C e NPI apathy score, erano chiaramente migliorati con il trattamento con metilfenidato; in questo erano migliorati anche i valori di AES anche se in modo non significativo. Un ulteriore miglioramento nel gruppo metilfenidato è stato osservato per quanto riguarda MMSE, suggerendo la possibilità che questo trattamento possa essere associato con un miglioramento nella cognizione globale.

Gli eventi avversi e quelli collaterali erano modesti. Questi risultati indicano che il trattamento con metilfenidato può avere utilità clinica nel trattamento dell'apatia in AD e suggeriscono un'ulteriore possibilità terapeutica nel miglioramento della cognitività.

ADMET è uno dei primi studi che identificano e reclutano partecipanti con AD con apatia senza episodi depressivi maggiori. Questi risultati perciò supportano il concetto che l'apatia può essere classificata come una sindrome comportamentale distinta nella malattia di Alzheimer.

I punti forti di questo studio sono rappresentati da randomizzazione, alti livelli di aderenza, basse proporzioni di dati persi e studio multicentrico. Le limitazioni includono la numerosità del campione, la scarsità delle misure di outcome, la breve durata del follow-up e valutazione di una sola dose target (20mg/die).

Parole chiave: malattia di Alzheimer, apatia, metilfenidato.

Conflitto di interesse: Un Autore ha ricevuto finanziamenti da alcune Aziende Farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici:

Rosemberg PB, Lanctot KL et al. Safety and efficacy of Methylphenidate for apathy in Alzheimer's Disease: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry; Aprile 2013.

Note

* NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association's criteria, sono tra i criteri più utilizzati nella diagnosi di AD: demenza verificata da un esame clinico; deficit in due o più aree cognitive, o un unico severo deficit cognitivo gradualmente progressivo; perdita progressiva della memoria e di altre funzioni cognitive; assenza di alterazioni dello stato di coscienza; esordio tra i 40 e i 90 anni; assenza di malattie sistemiche o encefaliche che potrebbero giustificare il progressivo declino cognitivo.

** MMSE, Mini-Mental State Examination, è un breve esame dello stato cognitivo generale ampiamente usato nella valutazione della compromissione cognitiva negli anziani. Il test è costituito da 30 domande, che fanno riferimento a sette aree cognitive differenti: orientamento nel tempo, orientamento nello spazio, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio e prassia costruttiva. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 punti: un punteggio 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve; pari a 25 è considerato borderline e tra 26 a 30 è indice di normalità cognitiva.

[§] NPI, Neuropsychiatric Inventory apathy score, misura i sintomi neuropsichiatrici nella demenza. Valuta 12 domini di sintomi neuropsichiatrici, inclusa l'apatia. Il punteggio per ogni area neuropsichiatrica è determinato dal prodotto tra frequenza e gravità dei sintomi. Con un range da 0 a 12, i punteggi più alti indicano sintomi più frequenti/gravi. La frequenza del sintomo viene classificata su una scala da 0 a 4 (0=Assente; 1=Raramente; 2=Talvolta; 3=Frequentemente; 4=Molto frequentemente) e la gravità su una scala da 1 a 3 (1=Lieve; 2=Moderata; 3=Severa). La somma dei punteggi delle diverse aree fornisce lo score totale.

^{§§} AES, Apathy Evaluation Scale, è una scala a 18 punti disegnata per fornire misure globali di apatia negli adulti e negli anziani, è la miglior scala per la misura dell'apatia in pazienti con AD. Il rilevamento di apatia dipende dal cambiamento specifico in 3 aree: comportamentale, cognitiva ed emotiva.

[°] ADCS-CGI -C, Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of change, lo studio ADMET utilizza la valutazione clinica globale del medico (CGI-C) sviluppata dallo studio ADCS con l'aggiunta di una valutazione per il cambiamento di comportamento simile a quello utilizzato in diversi studi nell'approccio con farmaci psicotropi per sintomi neuropsichiatrici in AD.

Il riociguat per l'ipertensione polmonare A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'ostruzione dei vasi polmonari è la caratteristica patologica principale sia dell'ipertensione polmonare (IP) arteriosa (Gruppo 1 dell'OMS) sia dell'IP cronica tromboembolica (Gruppo 4 dell'OMS). La mortalità annuale dei pazienti del Gruppo 1 rimane intorno al 15%, nonostante le terapie farmacologiche disponibili, che comprendono gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE)-5, i prostanoidi e gli antagonisti recettoriali dell'endotelina. Attualmente non esistono terapie farmacologiche per l'IP cronica tromboembolica e il trattamento potenzialmente curativo è l'endarterectomia polmonare, tecnicamente difficile e in genere praticata in centri di eccellenza.

L'ossido nitrico (NO) esercita effetti vasodilatanti, antinfiammatori e antitrombotici stimolando l'enzima guanilato ciclastasi solubile (GCs) che catalizza la formazione del mediatore GMPc. Il riociguat è uno stimolatore* diretto della GCs somministrabile per via orale, i cui effetti non dipendono dalla disponibilità di NO, in genere diminuita in caso di IP.

Risultati di due studi di Fase 3, internazionali, multicentrici (compresi Centri italiani), randomizzati e contro placebo che hanno valutato gli effetti del riociguat in pazienti con IP arteriosa o IP cronica tromboembolica.

Allo studio Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1 (PATENT-1) hanno partecipato pazienti con IP arteriosa sintomatica (idiopatica, familiare, o associata a malattia del tessuto connettivo, cardiopatia congenita, ipertensione portale con cirrosi epatica, impiego di anoressizzanti o amfetamine); resistenza nei vasi polmonari $300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; pressione media nell'arteria polmonare di almeno 25 mm Hg e distanza percorsa in 6 min tra 150 e 450 m. Sono risultati eleggibili i pazienti che non stavano ricevendo alcun trattamento per l'IP e quelli in trattamento con antagonisti recettoriali dell'endotelina o con prostanoidi (ad eccezione dei prostanoidi per via e.v.) a dosi stabili da 90 giorni. Inoltre è stato consentito l'impiego di dosi stabili di anticoagulanti orali e di diuretici e la supplementazione di ossigeno. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a uno di tre gruppi (rapporto 2:4:1): placebo, riociguat dose massima 2,5 mg tre volte/die, riociguat dose massima 1,5 mg tre volte/die (questo gruppo è stato incluso per raccogliere dati su una dose inferiore di riociguat; i dati di questo gruppo non sono stati considerati nell'analisi). L'aggiustamento della dose, guidato dai valori della pressione arteriosa sistemica e dai segni e sintomi di ipotensione del paziente, è stato effettuato nel corso di un periodo di 8 settimane (fase di aggiustamento) a partire da 1 mg tre volte/die e con range finale 0,5-2,5 mg tre volte/die. La dose raggiunta al termine delle 8 settimane è stata considerata quella appropriata, ed è stata mantenuta stabile nel corso delle successive 4 settimane (fase di mantenimento). I pazienti sono stati visitati alle settimane 2, 4, 6 e 8 (fase di aggiustamento) e alla settimana 12 (fase di mantenimento). Nel corso di ogni visita sono state effettuate valutazioni cliniche ed ematochimiche.

L'endpoint primario è stato il cambiamento dal basale alla fine della settimana 12 della distanza percorsa in 6 min. Gli endpoint secondari di efficacia hanno compreso i cambiamenti dal basale alla fine della settimana 12 di: resistenza nei vasi polmonari, livelli del N-terminal

pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP); classe funzionale dell'OMS (da I a IV, con valori maggiori a indicare limiti funzionali superiori); punteggio Borg della dispnea (da 0 a 10, con 0 a indicare nessuna dispnea e 10 la dispnea massimale), punteggio dell'EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D, da -0,6 a 1,0, con valori maggiori a indicare una maggiore qualità della vita); punteggio del Living with Pulmonary Hypertension (LPH) questionnaire (da 0 a 105, con valori maggiori a indicare una qualità di vita peggiore). Gli eventi avversi (EA) e le variabili di laboratorio sono stati registrati nel corso dello studio e di un successivo periodo di 30 giorni (safety follow-up).

Tra dicembre 2008 e febbraio 2012, 443 pazienti sono stati randomizzati a placebo (n=126), riociguat dose massima 2,5 mg tre volte/die (n=254) e riociguat dose massima 1,5 mg tre volte/die (n=63). Le caratteristiche al basale sono risultate ben bilanciate tra i gruppi. L'età media è stata 51 ± 17 anni, le donne sono risultate il 79%. I pazienti bianchi sono stati il sottogruppo più ampio (61%), seguito da quello degli asiatici (31%). L'IP è stata classificata come idiopatica (61% dei casi), familiare (2%), associata a malattia del tessuto connettivo (25%), cardiopatia congenita (8%), ipertensione porto-polmonare (3%) o a impiego di anoressizzanti o amfetamine (1%). La maggior parte dei pazienti è stata giudicata appartenere alle classi funzionali dell'OMS II (42%) o III (53%). Il 50% non stava ricevendo altri trattamenti per l'IP; il 44% stava impiegando antagonisti recettoriali dell'endotelina e il 6% prostanoidi. La distanza media percorsa in 6 min è risultata 363 ± 69 m.

Alla settimana 12, nel gruppo riociguat dose massima 2,5 mg tre volte/die, il 75% dei pazienti stava assumendo la dose massima prevista; il 15%, 6%, 3% e 2%, rispettivamente, 2,0 mg, 1,5 mg, 1,0 o 0,5 mg tre volte/die. Alla settimana 12, nel gruppo riociguat dose massima 1,5 mg tre volte/die, il 96% dei pazienti stava assumendo la dose massima prevista.

Alla fine della settimana 12, la distanza percorsa in 6 min è aumentata dal valore basale in media di 30 m nel gruppo riociguat dose massima 2,5 mg tre volte/die; è diminuita di 6 m in quello placebo (differenza delle medie 36 m; IC 95% 20-52 m; $P < 0,001$). Rispetto ai pazienti nei sottogruppi corrispondenti alle classi funzionali I e II dell'OMS, quelli nei sottogruppi corrispondenti alle classi funzionali III e IV hanno ottenuto un beneficio significativamente maggiore dal trattamento. Differenze significative tra i gruppi sono state rilevate anche per endpoint secondari di efficacia, compresi la variazione della resistenza nei vasi polmonari ($P < 0,001$), dei livelli del NT-proBNP ($P < 0,001$) della classe funzionale dell'OMS ($P = 0,003$) del punteggio Borg della dispnea ($P = 0,002$) del punteggio su LPH questionnaire ($P = 0,002$). Inoltre, sono state misurate differenze significative tra i gruppi nelle variazioni dal basale alla settimana 12 di: pressione dell'arteria polmonare (-4 mm Hg; da -6 a -2 mm Hg; $P < 0,001$), pressione arteriosa media (-7 mm Hg; da -10 a -5 mm Hg; $P < 0,001$) e gittata cardiaca (0,9 l/min; da 0,7 a 1,2 l/min; $P < 0,001$).

Gli EA seri più frequenti sono stati la sincope (1% vs. 4%, rispettivamente nel gruppo riociguat dose massima 2,5 mg tre volte/die e placebo), il peggioramento dell'IP ($< 1\%$ vs. 2%), il dolore toracico (1% vs. 1%) e l'insufficienza del ventricolo sinistro (1% vs. 1%). Gli EA seri farmaco-correlati nel gruppo riociguat dose massima 2,5 mg tre volte/die hanno compreso la sincope (3 casi; 1% dei pazienti) e singoli casi di aumento dei livelli degli enzimi epatici, vertigini, presincope, insufficienza renale acuta e ipotensione (in totale 0,4%); nel gruppo placebo si sono verificati singoli casi di diarrea, presincope, sincope, dispnea, peggioramento dell'IP (in totale 1%). Due pazienti nel gruppo riociguat dose massima 2,5 mg tre volte/die e 3 in quello placebo sono morti; questi decessi sono stati giudicati correlati agli EA ma non al farmaco.

Allo studio Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1 (CHEST-1) hanno partecipato pazienti di età 18-80 anni, con IP cronica tromboembolica, giudicata inoperabile o ricorrente dopo endarterectomia polmonare. Ulteriori criteri di inclusione sono stati: resistenza nei vasi polmonari $300 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; pressione media nell'arteria polmonare di almeno 25 mm Hg e distanza percorsa in 6 min tra 150 e 450 m. Sono stati esclusi i pazienti che nei 3 mesi precedenti hanno fatto uso di antagonisti recettoriali dell'endotelina, prostanoidi, donatori di NO. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a uno di 2 gruppi (rapporto 2:1): placebo e riociguat. L'aggiustamento della dose del riociguat è stato effettuato come per lo studio PATENT-1. La dose raggiunta al termine delle 8 settimane della fase di aggiustamento è stata considerata la dose appropriata, ed è stata mantenuta stabile nel corso delle successive 8 settimane (fase di mantenimento). I pazienti sono stati visitati le

settimane 2, 4, 6 e 8 (fase di aggiustamento) e le settimane 12 e 16 (fase di mantenimento). Nel corso di ogni visita sono state effettuate valutazioni cliniche ed ematochimiche.

L'endpoint primario e quelli secondari di efficacia sono stati gli stessi previsti per lo studio PATENT-1. Anche in CHEST-1, gli EA e le variabili di laboratorio sono state registrate nel corso dello studio e di un successivo periodo di 30 giorni (safety follow-up).

Tra febbraio 2009 e febbraio 2012, 261 pazienti sono stati randomizzati ai gruppi placebo (n=88) e riociguat (n=173). Le caratteristiche al basale sono risultate ben bilanciate tra i gruppi. L'età media è risultata 59 ± 14 anni, le donne sono state il 66%. I pazienti bianchi sono stati il sottogruppo più ampio (71%) seguito da quello degli asiatici (22%). L'IP è stata classificata come inoperabile (72% dei casi), postoperatoria (28%). La maggior parte dei pazienti è stata giudicata appartenere alle classi funzionali dell'OMS II (31%) o III (64%). La distanza media percorsa in 6 min è risultata 347 ± 80 m.

Alla settimana 16, nel gruppo riociguat, il 77% dei pazienti stava assumendo la dose massima prevista; il 12%, 6%, 4% e 1%, rispettivamente, 2,0 mg, 1,5 mg, 1,0 o 0,5 mg tre volte/die.

Alla settimana 16, nel gruppo riociguat, la distanza percorsa in 6 min è aumentata in media di 39 m dal valore basale; nel gruppo placebo è diminuita di 6 m (differenza delle medie 46 m; IC 95% 25-67 m; $P < 0,001$). Differenze significative tra i gruppi sono emerse anche per endpoint secondari di efficacia, compresi i cambiamenti della resistenza nei vasi polmonari ($P < 0,001$), dei livelli del NT-proBNP ($P < 0,001$), della classe funzionale dell'OMS ($P = 0,003$), del punteggio Borg della dispnea ($P = 0,004$), del punteggio sul EQ-5D questionnaire ($P < 0,001$). Inoltre, sono state misurate differenze significative tra i gruppi nelle variazioni dal basale alla settimana 16 della pressione dell'arteria polmonare (-5 mm Hg; da -7 a -1 mm Hg; $P < 0,001$), della pressione arteriosa media (-9 mm Hg; da -12 a -6 mm Hg; $P < 0,001$) e della gittata cardiaca (0,9 l/min; da 0,6 a 1,1 l/min; $P < 0,001$).

Gli EA seri più frequenti sono stati l'insufficienza del ventricolo sinistro (3% vs. 3%, rispettivamente nel gruppo riociguat e placebo), la sincope (2% vs. 3%) e l'emottisi (2% vs. 0%). Gli EA seri farmaco-correlati nel gruppo riociguat hanno compreso la sincope (3 casi; 2% dei pazienti) e singoli casi di gastrite, insufficienza renale acuta, ipotensione (in totale 1%); nel gruppo placebo si sono osservati singoli casi di sincope e di trauma (in totale 1%). Due pazienti nel gruppo riociguat e 3 in quello placebo sono morti; questi decessi sono stati giudicati correlati agli EA. La morte di un paziente con insufficienza renale acuta è stata giudicata farmaco-correlata.

I risultati di questi studi dimostrano che in pazienti con IP arteriosa o con IP cronica tromboembolica il trattamento con riociguat migliora significativamente la capacità di esercizio, la resistenza vascolare polmonare e altri endpoint di efficacia.

Secondo Stephen L. Archer, che ha redatto l'editoriale a commento dei due articoli, il maggior limite di PATENT-1 è il modesto effect size ottenuto. Questo dato è importante se si considera che il 50% dei pazienti che hanno partecipato allo studio non stava ricevendo alcun altro trattamento per l'IP e che questi pazienti di solito dimostrano risposte maggiori rispetto a quelli che stanno assumendo altri trattamenti per l'IP. Secondo l'editorialista, il riociguat potrebbe essere un altro farmaco per l'IP di efficacia modesta. A 12 settimane, solo il 21% dei pazienti trattati ha dimostrato un miglioramento funzionale (il 14% nel gruppo placebo). Il beneficio in termini di distanza percorsa in 6 min (36 m vs. placebo) è stato giudicato dagli autori clinicamente significativo, in parte questo giudizio deriva dal fatto che questo valore supera una "soglia" (33 m) giudicata significativa in un precedente studio, che ha valutato il tadalafil vs. placebo [(Galiè, et al., *Circulation* 2009; 119:2894-903; (Erratum, *Circulation* 2011; 124(10):e279)].

Il maggior limite di CHEST-1 evidenziato da Archer (condiviso anche con PATENT-1 e altri studi sull'IP) è stata l'insufficiente valutazione degli effetti del farmaco sul ventricolo destro. La distanza percorsa in 6 min è un parametro che riflette la funzione del ventricolo destro e quella muscolare, più che la diminuzione della resistenza nei vasi polmonari (il meccanismo presunto dagli autori). In base ai dati emodinamici presentati in CHEST-1, sembra che la diminuzione della resistenza nei vasi polmonari sia stata supportata più dall'aumento della gittata cardiaca, che dalla diminuzione della pressione media nell'arteria polmonare. Questo dato è coerente con quelli ricavati dai modelli animali che indicano che gli attivatori della GCs potrebbero migliorare la funzione del ventricolo destro. Altri farmaci per il trattamento dell'IP, come il sildenafil, aumentano l'inotropismo del ventricolo destro, e questo effetto probabilmente contribuisce al

suo beneficio terapeutico. Un altro aspetto sottolineato dall'editorialista riguarda il confronto tra i benefici della terapia farmacologica e di quella chirurgica. È stato riportato che l'endarterectomia polmonare può portare a un guadagno di 100 m nella distanza percorsa in 6 min (van der Plas et al., *Ann Thorac Surg* 2011;91:1094-9), un dato che supera il beneficio misurato con il riociguat (46 m vs. placebo). I pazienti con indicazione all'intervento chirurgico non dovrebbero essere relegati a un trattamento inferiore, seppure più semplice da realizzare.

Archer affronta poi la questione della relazione tra sponsor e ricercatori. I due studi sono stati supportati da Bayer HealthCare. I manoscritti sono stati redatti dal primo autore con la collaborazione di un'azienda (Adelphi Communication) supportata dallo sponsor. I ricercatori hanno avuto pieno accesso al database, ma l'analisi statistica è stata eseguita da Bayer HealthCare. Il riociguat è stato sottoposto alla FDA come terapia per l'IP e se approvato potrebbe potenzialmente generare un sostanziale ritorno per lo sponsor. Alla luce degli interessi finanziari, Archer ribadisce la necessità di garantire l'autonomia apparente e reale dei ricercatori, elemento chiave per lo studio di nuovi farmaci per l'IP.

Infine, l'editorialista conclude affermando che, nonostante i limiti degli studi, il riociguat appare essere un farmaco sicuro e promettente per la terapia dei pazienti con IP arteriosa e la prima terapia orale efficace per i pazienti con IP cronica tromboembolica.

Parole chiave: riociguat, ipertensione polmonare, studi di Fase 3 randomizzati contro placebo.

Conflitto d'interesse: Gli studi sono stati finanziati da Bayer HealthCare. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Ghofrani et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(4):330-40.

Ghofrani et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(4):319-29.

Archer SL. Riociguat for pulmonary hypertension-a glass half full. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(4):386-8.

Note

*Gli stimolatori della GCs sono efficaci in condizioni di deplezione di NO, relativamente selettivi e i loro effetti non diminuiscono con il protrarsi dell'impiego. Come NO, anch'essi richiedono che l'enzima sia in forma ridotta. Gli attivatori della GCs (ad es., il cinaciguat) sono invece efficaci anche quando l'enzima è in forma ossidata. Tuttavia, rimane da stabilire se questi ultimi siano superiori agli stimolatori dell'enzima.

Tattamento insulinico intensivo a breve termine nel diabete mellito di tipo 2: una revisione sistematica e meta-analisi

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è un disordine metabolico complesso la cui evoluzione naturale è caratterizzata dal progressivo deterioramento della funzione β -cellulare e dall'insulino-resistenza, che si traducono nella necessità di instaurare una terapia caratterizzata dall'aggiunta sequenziale di farmaci antidiabetici orali, seguiti infine dalla terapia insulinica. Negli ultimi anni ha destato interesse la strategia di praticare una terapia insulinica intensiva a breve termine nella fase precoce della malattia. È stato riscontrato che 2-3 settimane di terapia insulinica intensiva possono indurre la cosiddetta remissione glicemica per cui i pazienti sono in grado di mantenere un buon compenso glicemico, che può durare fino a 2 anni, in assenza di alcuna terapia antidiabetica. Nonostante questi risultati promettenti, le conoscenze di questo tipo di trattamento in fasi precoci del DMT2 sono ancora scarse e dati disponibili su studi singoli potrebbero non essere sufficienti per evidenziare cambiamenti fisiopatologici in grado di sostenere l'applicazione di tale strategia terapeutica nella pratica clinica.

L'obiettivo di questo studio è stato determinare: 1) se un trattamento insulinico intensivo a breve termine possa determinare un miglioramento della funzione β -cellulare e dell'insulino-

resistenza in pazienti con diagnosi recente di DMT2; 2) se esistono caratteristiche di base che possano consentire una differenziazione dei pazienti che hanno possibilità di raggiungere la remissione glicemica dopo terapia insulinica intensiva a breve termine.

Questo studio è una revisione sistematica di studi scientifici pubblicati in letteratura tra il 1950 e il 19 novembre 2012 effettuando ricerche su Embase, Pubmed, Cochrane Library database, ClinicalTrial.gov, e abstract da meeting dell'ADA (American Diabetes Association) del 2011 e 2012 e dell'EASD (European Association for the Study of Diabetes). La ricerca su Pubmed è stata effettuata utilizzando i seguenti termini MeSH (Medical Subject Heading): "insulina", "diabete mellito di tipo 2" e "intensivo". Sono stati considerati i seguenti criteri di inclusione: 1) adulti di età \geq 18 anni con diagnosi recente di DMT2; 2) pazienti in cui sia stato valutato l'effetto a breve termine di un trattamento insulinico intensivo sulla funzione β -cellulare tramite l'indice HOMA- β (Homeostasis Model Assessment of β -cell function) e l'insulino-resistenza tramite l'indice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), o entrambi, riportando le medie e le deviazioni standard al basale e dopo il trattamento insulinico intensivo a breve termine; 3) pazienti che siano stati valutati per remissione glicemica dopo un follow-up di qualunque durata. La maggior parte degli studi inclusi nell'analisi presentavano un disegno a braccio singolo; in 2 studi che avevano più di gruppo di intervento, sono stati analizzati solo i bracci che hanno ricevuto un trattamento insulinico intensivo a breve termine. Criteri di esclusione sono stati: 1) studi che includevano pazienti non con neodiagnosi di DMT2; 2) studi in cui non erano previsti gli indici HOMA- β o HOMA-IR, né la valutazione della remissione glicemica; 3) ulteriori pubblicazioni di studi inclusi. Sono stati estratti i dati in relazione a: autore primo nome; anno di pubblicazione; numero, età, sesso, BMI (Body Mass Index) dei partecipanti; emoglobina glicata (HbA1c); durata del follow-up; cambiamenti in HOMA- β e in HOMA-IR. Quando gli studi hanno valutato i pazienti in relazione allo stato di remissione, sono stati estratti i dati circa le caratteristiche di base per età, BMI, glicemia a digiuno, glicemia 2 h dopo carico di glucosio, HbA1c, HOMA- β e HOMA-IR, e in aggiunta la glicemia a digiuno e 2 h dopo carico di glucosio dopo il trattamento insulinico intensivo. La valutazione del rischio di bias è stata fatta in accordo alle raccomandazioni PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Metanalysis) adattate per la valutazione sia di studi randomizzati sia non randomizzati. Sono stati identificati 1645 studi attraverso ricerche elettroniche e manuali di ricerca e di questi, 1621 studi sono stati esclusi in relazione al titolo ed ai contenuti dell'abstract. Sono stati valutati 31 studi di cui solo 7 studi soddisfacevano i criteri di inclusione, fornendo dati per 839 partecipanti. Negli studi inclusi, il trattamento insulinico intensivo era somministrato sia come infusione insulinica continua sottocutanea (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) sia tramite iniezioni multiple giornaliere per 14-21 giorni. Gli studi sono stati pubblicati dal 2004 al 2012. I partecipanti di 4 studi inseriti nell'analisi sono stati seguiti dopo il trattamento insulinico intensivo a breve termine e quindi hanno fornito informazioni sulla remissione a lungo termine. Gli 839 pazienti inseriti in questa revisione sistematica hanno presentato al basale una HbA1c media compresa tra 9,7-11,9% e un BMI medio compreso tra 24,0-27,7 kg/m². Per quanto riguarda il rischio di bias, tutti gli studi hanno riportato: adeguata efficacia del trattamento insulinico intensivo; nessun caso di interruzione precoce del trattamento; un tasso di interruzione maggiore di zero in 4 studi. Nel pool di analisi dei 7 studi, un incremento dell'indice HOMA- β è stato osservato dopo il trattamento insulinico intensivo quando paragonato al basale; tuttavia un solo studio ha riportato un incremento significativo dell'indice HOMA- β dopo trattamento insulinico intensivo. Inoltre, l'eterogeneità del campione non era significativa nelle stime individuali quando è stata effettuata la valutazione dell'associazione. Nel pool di analisi dei 7 studi, un decremento dell'indice HOMA-IR è stato osservato dopo il trattamento insulinico intensivo quando paragonato al basale; tuttavia un solo studio ha riportato un decremento significativo dell'indice HOMA-IR dopo trattamento insulinico intensivo. Tuttavia, l'eterogeneità era significativa tra gli studi. Per identificare l'eterogeneità tra gli studi è stato utilizzato un modello di meta-regressione univariato ed il sesso è stata la sola covariata associata ad una eterogeneità tra gli studi ($p < 0,0001$); età, BMI e HbA1c basale non sono state associate con varianza tra gli studi. Il decremento in HOMA-IR indotto dal trattamento insulinico intensivo è aumentato in proporzione alla riduzione dei pazienti di sesso maschile. Sulla base di questi risultati, è stata effettuata un'analisi di sensitività escludendo i 2 studi con una più elevata proporzione di pazienti di sesso maschile. Nel pool di analisi dei restanti 5 studi, l'indice HOMA-

IR è risultato significativamente ridotto dopo trattamento insulinico intensivo rispetto al basale (-0,71, IC 95% -0,85 a 0,56). Inoltre, questo approccio ha ridotto l'eterogeneità tra l'efficacia individuale stimata ($I^2=63,6\%$, $p=0,03$) anche se non è stata eliminata. In 4 studi ($n=559$), i partecipanti sono stati valutati in relazione allo stato di remissione senza farmaco. I dati di questi studi hanno evidenziato che la proporzione di partecipanti in remissione senza farmaco a lungo termine è stata del 66,2% (292 dei 441 pazienti) a 3 mesi di follow-up, 58,9% (222 dei 377 pazienti) a 6 mesi, 46,3% (229 dei 495 pazienti) a 12 mesi, e 42,1% (53 dei 126 pazienti) a 24 mesi. I pazienti che hanno raggiunto la remissione glicemica hanno presentato un più alto BMI al basale e una più bassa glicemia a digiuno basale. Immediatamente dopo il trattamento insulinico intensivo, sia la glicemia a digiuno sia dopo carico di glucosio erano più basse nei partecipanti che avevano raggiunto una remissione senza farmaco a lungo termine rispetto ai pazienti che non l'avevano raggiunta. Una limitazione di questo studio è rappresentata dal fatto che non è stato possibile fare un'analisi solo di studi randomizzati controllati per la scarsità di questo tipo di studi. Inoltre, una maggiore aderenza alle raccomandazioni sullo stile di vita potrebbero aver contribuito agli effetti benefici osservati nei pazienti sottoposti al trattamento insulinico intensivo a breve termine; deve essere anche considerata la potenziale capacità di conservazione della funzione β -cellulare di tale trattamento, che potrebbe modificare il decorso progressivo del DMT2. Seconda limitazione riguarda l'uso degli indici HOMA- β e HOMA-IR, che rappresentano una misura surrogata della funzione β -cellulare e dell'insulino-resistenza. Terza limitazione è che tutti gli studi considerati sono stati fatti in Asia per cui tali risultati potrebbero non essere generalizzabili ad altre etnie. Questa meta-analisi suggerisce la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati soprattutto in gruppi etnici multipli e che consentano di raccogliere dati più dettagliati sulle caratteristiche fenotipiche dei pazienti.

I dati di questa revisione sistematica e meta-analisi suggeriscono che un trattamento insulinico intensivo a breve termine può migliorare la funzione β -cellulare e l'insulino-resistenza in pazienti con DMT2 in fase precoce. Con tale trattamento, una percentuale elevata di pazienti raggiunge una remissione glicemica a lungo termine senza farmaco. Il BMI basale e la glicemia a digiuno rappresentano degli indici predittivi clinici in grado di identificare questi pazienti.

L'editoriale di accompagnamento commenta che i risultati riportati dagli Autori sono di notevole interesse. I dati raccolti dai 7 studi analizzati raccolgono informazioni riguardanti il trattamento insulinico intensivo per 2-3 settimane, la somministrazione precoce dopo la diagnosi, il miglioramento della funzione β -cellulare del 13% (HR 1,13, IC 95% 1,02-1,25), e la riduzione dell'insulino-resistenza del 43% (HR -0,57, -0,84 a -0,29), entrambi utilizzando l'HOMA. Da 4 studi è stato anche riportato il tasso di remissione del DMT2; dopo l'interruzione di tutti i trattamenti farmacologici e il periodo di trattamento insulinico intensivo, il 46,2% dei pazienti erano ancora in remissione dopo 12 mesi. Questi risultati vengono interpretati dagli investigatori considerando che la rimozione della tossicità del glucosio possa determinare un miglioramento della funzione β -cellulare e dell'insulino-resistenza. Per quanto concerne il tasso di remissione del diabete, potrebbe aver giocato un ruolo la maggiore osservazione a cui sono stati sottoposti i pazienti che può aver promosso le modifiche dello stile di vita necessarie come coadiuvante al trattamento del DMT2. Il trattamento insulinico intensivo a breve termine potrebbe aver amplificato questo effetto, come evidenziato in 3 dei 4 studi che riportano i dati di remissione. Uno dei limiti più grossi sottolineati dall'editoriale riguarda il fatto che tutti gli studi inclusi nella meta-analisi sono stati eseguiti in Cina o Taiwan; questo ha, ovviamente, influenzato la validità dei dati raccolti. Informazioni sul DMT2 in Asia indicano infatti che questo ha caratteristiche differenti come una buona risposta all'acarbiosio e alle sulfaniluree e la necessità di bassi dosaggi di insulina. La remissione del DMT2 dopo un trattamento insulinico intensivo potrebbe avere quindi anche caratteristiche diverse. Poiché tutti gli studi inseriti nell'analisi erano non controllati, ulteriori studi dovrebbero includere un gruppo controllo con attenzione alla dieta e all'attività fisica e al trattamento farmacologico praticato in accordo alle linee guida. Alla luce di questi dati sembra ragionevole che in pazienti cinesi con neo-diagnosi di DMT2 si valuti la possibilità di un trattamento insulinico intensivo a breve termine con l'obiettivo di indurre una remissione glicemica, ma sono necessarie ulteriori indagini per valutare se il trattamento insulinico intensivo a breve termine, possa rappresentare una

strategia terapeutica nel trattamento del DMT2 in fase precoce in popolazione di altre etnie. In attesa di tali dati non si ritiene ragionevole discostarsi dalle terapie in accordo alle linee guida.

Parole chiave: trattamento insulinico intensivo, DMT2, revisione sistematica, meta-analisi.

Riferimenti bibliografici

Kramer CK et. Al. Short-term intensive insulin therapy and its impact on type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol (2013) published online Jan 30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0898-5898\(13\)00002-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0898-5898(13)00002-8).

J Hans DeVries. Intensive insulin therapy for type 2 diabetes at diagnosis. The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 1, Issue 1, September 2013, Pages 3-4.

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
ISSN 2282-474X

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. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) 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.

DI SCLAMER – 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.

RI CEZIONE 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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
