



ISF

www.informazionisuifarmaci.it

Anno 35, n.5-6, 2011

In questo numero

Editoriale

81

OWS

Gianni Tognoni

In ricordo di Alessandro Liberati

Nicola Magrini e Anna Maria Marata

La Bussola

87

**Denosumab, Eltrombopag, Fingolimod,
Ofatumumab, Roflumilast, Ticagrelor, Vinflunina**

Mauro Miselli

Rassegne

103

I nuovi anticoagulanti orali: nuova era o nuova opzione?

Vito Lepore, Nicola Ciavardella, Gianni Tognoni

Il Punto su

117

Nimesulide.....perché parlarne ancora?

Teresa De Siena, Stefano Cagliano

Antidepressivi a infradiciottenni

Antidepressivi negli anziani nella medicina generale

Gruppo di Lavoro AUSL Reggio Emilia

Area Farmacia

Nanotecnologie e nanofarmaci: cosa sono?

Glicoproteina P: perché è importante?

I nutraceutici

Anticoagulanti e procedure dentarie

La Redazione

Indice 2011

120

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Reggio Emilia

Gentile lettore, questo numero di *Informazioni sui Farmaci*, che conclude l'annata editoriale 2011, contiene un numero doppio di pagine rispetto al tradizionale in quanto recupera in un'unica uscita anche il numero precedente che, per problemi tecnici, non siamo riusciti a stampare.



*Informazioni sui Farmaci non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.
Aderisce all'ISDB*

Direttore
ALBANO DEL FAVERO
Direttore CerPEA, Perugia

Comitato di Redazione

CORRADO BARBUI
Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria, Università di Verona

ELENA DALRIO
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

ELISABETTA DE BASTIANI
Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

ERMANNIO GABBI
Unità Operativa di Malattie Infettive, Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

EMILIO MAESTRI
Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia

NICOLA MAGRINI
CEVEAS, Azienda USL di Modena

MAURO MISELLI
Consulente F.C.R. Reggio Emilia

NICOLA MONTANARO
Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Bologna

ALESSANDRO NAVAZIO
Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI
Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

PIETRO RAGNI
Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

GIANNI TOGNONI
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

DANIELA ZANFI
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-1-2-3 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile
GIAN FRANCO NASI

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978

OWS

L'acronimo del titolo è proprio quello che è diventato famoso (ma soprattutto "familiare": qualcosa che rompe la monotonia della ripetizione quotidiana, e dà l'idea che il mondo è abitato da persone e non "occupato" solo da ratings, spreads, defaults...) nelle cronache globali degli ultimi mesi, perché collegava l'immaginario intoccabile dell'economia finanziaria e la realtà della crisi (Wall Street) con un termine (Occupy) che appartiene all'immaginario di tutti coloro che per rompere il muro dell'esclusione e della invisibilità non hanno altro mezzo che quello di trasformarsi da cittadini in "occupanti": in modo pacifico: come un dato di fatto.

Ma che c'entra, soprattutto inquadrato con questa premessa, OWS in un editoriale di *Informazioni sui Farmaci (IsF)*?

Nessun intento politico; ovviamente. Probabilmente il collegamento è frutto di un gioco di echi. Seguendo le cronache della letteratura "scientifica" – fatti, protagonisti, risultati, tendenze – cioè quel pezzo del mondo globale che rientra nelle competenze professionali di *IsF*, il rapporto (incontro? scontro? dis-incontro?) tra i due immaginari racchiusi nell'acronimo OWS viene spontaneo. Anzi quasi obbligato. E sostanzialmente molto didattico; perfino pertinente anche per questo numero doppio di *IsF*. I punti che seguono non sono altro che il tentativo (molto tecnico e fattuale) di giustificare il gioco di echi tra OWS *IsF* (e/o ISDB: sempre che colleghi/degli altri bollettini si riconoscano in questo esercizio: molto "leggero" ma non per questo meno serio).

1- Il punto primo di aggancio è un articolo che riguarda una vec-

chia conoscenza di chi si interessa di informazione scientifica: il "medical ghostwriting"¹. Siamo in perfetta atmosfera OWS: si conferma che siamo – noi tecnici delle conoscenze affidabili – permanentemente accompagnati da "fantasmi", che si insinuano nella pieghe delle credibilità, e sono molto difficili da stanare. Ancora più difficile, quasi impossibile (questo è il tema dell'articolo citato) controllarli, magari portandoli in tribunale. Non si è molto lontani dal nostro vivere una "crisi" che giorno per giorno, anche in sanità (e pesantemente) ci ricorda che la "virtualità" dell'economia finanziaria è decisamente più reale della vita delle persone, soprattutto di quelle che stanno peggio ed hanno bisogni inevasi molto concreti.

2- Il problema è decisamente serio, perchè non è generato solo dai "fantasmi che scrivono":

- è la letteratura "hard" che si trova confrontata con la difficoltà di trovare la "smoking gun" che permette di identificare chi è colpevole dell'eccesso di stroke ritrovato, contro tutte le buone intenzioni, da chi "aggrediva" le anemie a scopo di bene²;
- perfino il recinto sacro delle linee guida per l'ipertensione è sospettato di soffrire di "bias", anche se, pur con difficoltà, la loro difesa è dichiarata "convincing"³;
- certo il problema rimane, ben al di là della ipertensione, tanto che un giornale autorevole di questa parte dell'Atlantico

dedica tutto un dossier ai bias che si infilano dappertutto⁴, e un editoriale preoccupato del suo gemello USA si concentra sul bisogno ormai non più rimandabile di cambiare le regole del gioco per garantire una produzione scientifica con un minimo di credibilità in termini di autonomia (N.B. da notare già il titolo ed il sottotitolo, che non sono certo understatement)⁵.

3- Il dossier che occupa tanto spazio in questo numero è stato in questo senso concepito con una logica OWS: è infatti una proposta per ri-collocare nei loro contesti reali, e non negli immaginari "gridati" e che occupano il massimo degli spazi possibili, le opzioni terapeutiche che sono via via proposte: è importante infatti che rimanga spazio per una intelligenza condivisa su quali sono le strategie che possono portare a risposte affidabili ai bisogni inevasi non con l'adozione "senza se e senza ma" dell'uno o dell'altro farmaco, ma utilizzando le novità farmacologiche per una comprensione più reale ed approfondita dei problemi e delle popolazioni, gli uni e le altre ben definite e stratificate nella specificità dei loro profili di rischio.

4- E' in questo senso sempre più raro, ma confortante, ritrovare, anche nel cuore della letteratura scientifica più hard, sguardi e approcci che guardano alle novità con una prospettiva storica, dove ogni passo in avanti è ri-qualificato sobriamente per quello che è: un risultato che per divenir parte della realtà ha bisogno di molto

tempo, e di tanti aggiustamenti⁶.

5- Si sa fin troppo bene che OVS rappresenta la "maggioranza reale" (90%? 99%...), che ha poco, o nessun potere rispetto alla minoranza virtuale (1%?) che detta le regole globali. E' anche bello esercitarsi però a chiamare le cose con il loro nome. Ridà il senso di essere cittadini con diritto di parola, e non occupanti fastidiosi e anomali che protestano "solo perchè non conoscono i problemi".

6- Se ne è andata, da poco, una donna-poeta, che al di là del suo premio Nobel (tra i più meritati) è stata cittadina disincantata e lucidissima di un Paese e di tempi che hanno dovuto fare i conti con tanti "fantasmi". Mi sembra bello ricordarla, anche a nome dell'altro poeta premio Nobel 2011 (tanto diverso nelle forme, e tanto simile nella realtà). E' anche questa letteratura che, nel gioco degli echi, permette di camminare nonostante bias, ghostwriters, spreads,... sentendosi in compagnia.

IL SORRISO
(Wislawa Szymborska)

Il mondo vuol vedere la speranza sul viso.
Per gli statisti diventa d'obbligo il sorriso.
Sorridere vuol dire non darsi allo sconforto.
Anche se il gioco è complesso, l'esito incerto,
gli interessi contrastanti – è sempre consolante
che la dentatura sia bianca e ben smagliante.

Devono mostrare una fronte rasserenata
sulla pista e nella sala delle conferenze.
Un'andatura svelta, un'espressione distesa.
Quello dà il benvenuto, quest'altro si accomiata.
E' quanto mai necessario un volto sorridente
per gli obiettivi e tutta la gente lì in attesa.

La stomatologia in forza della diplomazia
garantisce sempre un risultato impressionante.
Canini di buona volontà e incisivi lieti
non possono mancare quando l'aria è pesante.
I nostri tempi non sono ancora così allegri
perché sui visi traspaia la malinconia.

Un'umanità fraterna, dicono i sognatori,
trasformerà la terra nel paese del sorriso.
Ho qualche dubbio. Gli statisti, se fosse vero,
non dovrebbero sorridere il giorno intero.
Solo a volte: perché è primavera, tanti i fiori,
non c'è fretta alcuna, né tensione in viso.
Gli esseri umani sono tristi per natura.
E' quanto mi aspetto, e non è poi così dura.

Bibliografia

1. Bosch X, Esfandiari B, McHenry L. Challenging Medical Ghostwriting in US Courts. *PLoS Med* 2012; 9:e1001163.
2. Winkelmayr WC. What caused excess strokes in patients randomized to darbepoetin in the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT)?: no smoking gun. *Circulation* 2011; 124:2805-8.
3. Godlee F. Controversies over hypertension guidelines. *BMJ* 2012; 344:e653. See also *BMJ* 2012; 343:d8078, *BMJ* 2012; 344:d8218, e181.
4. Hart B, Lundh A, Bero L. Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses. *BMJ* 2012; 344:d7202, d7762.
5. Prasad V, Cifu A, Ioannidis JP. Reversals of established medical practices: evidence to abandon ship. *JAMA* 2012; 307:37-8.
6. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366:54-63.

Dalla EBM alle linee-guida... dalle priorità della ricerca al coinvolgimento dei pazienti

In questo ultimo numero dell'anno di *Informazioni sui Farmaci*, che raccoglie due numeri in uno per concludere l'annata, ci è parso bello ricordare Alessandro Liberati che, molto prematuramente, il 1° Gennaio 2012 ci ha lasciati dopo una dura ma serena lotta contro il mieloma.

Anche se non è stato attivamente coinvolto nella nostra rivista, con molti della redazione ha avuto un fertile scambio di idee nel corso degli ultimi 20 anni o più. In particolare, gli editoriali di Gianni (Tognoni) erano motivo di appassionate discussioni (quantomeno tra noi due).

Ad Alessandro dobbiamo l'introduzione in Italia del movimento della *evidence-based medicine* (EBM) e della *evidence-based health care* (EBHC) e più in particolare delle revisioni sistematiche/metanalisi e delle linee-guida, ma ritengo che questo sia forse riduttivo rispetto all'averci mostrato in molti seminari, workshop e nel sistema di relazioni costruito negli anni, che apparteniamo a una medesima comunità di ricercatori, anzi, a una comunità della ricerca che dovrebbe essere maggiormente consapevole del proprio ruolo e responsabile dei propri limiti e delle incertezze che non sempre contribuisce a ridurre e anche maggiormente in contatto con la cosiddetta società civile.

Il grafico che abbiamo disegnato tenta una raffigurazione di tre diversi livelli di attività che hanno caratterizzato il lavoro di Alessandro in questi anni:

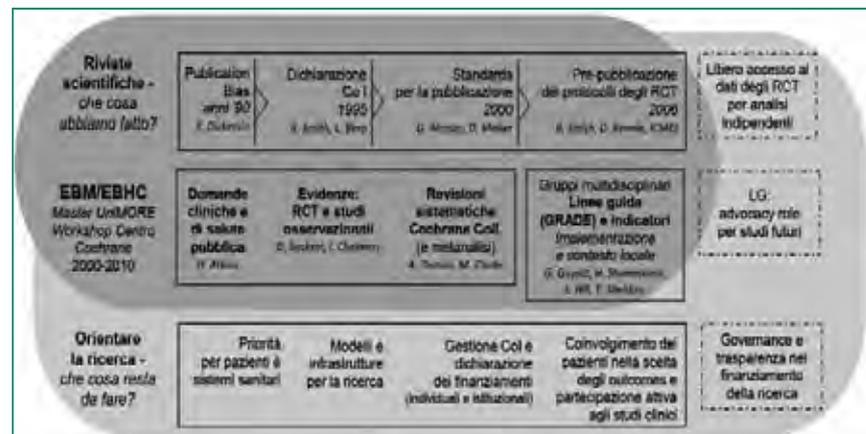
- al centro, il filone più legato all'*evidence-based medicine* ovvero gli studi clinici, le revisioni sistematiche e le linee-guida con alcune specifiche attenzioni: alle domande o aree grigie di partenza, alla trasparenza nella costituzione dei gruppi di lavoro più o meno multidisciplinari e alla importanza della implementazione

e del contesto locale. Nella figura abbiamo elencato alcuni degli amici o ospiti stranieri (per non elencare i molti ricercatori e amici italiani) del movimento EBM più spesso coinvolti da Alessandro in corsi (i vari Master dell'Università di Modena in EBM prima e Governance della ricerca successivamente) e workshops (in particolare quelli annuali del Centro Cochrane Italiano): per primi ricordiamo Dave Sackett, Gordon Guyatt e Iain Chalmers veri e propri pensatori e iniziatori del movimento EBM con cui Alessandro riusciva ad avere un rapporto diretto e un confronto diretto sugli approcci metodologici suggeriti. Per restare nella Cochrane Collaboration, certamente Andy Oxman è stato un partner in molti progetti di ricerca così come Jeremy Grimshaw. Con altri come Trevor Sheldon c'è stata una vera e propria amicizia oltre che presenza a vari eventi. Tutti questi ricercatori sono stati più che semplici relatori invitati di volta in volta, ma sono diventati colleghi e amici sempre disponibili a rispondere prontamente a domande o richieste di diapo o di altro ma-

teriale.

- un secondo ambito "superiore", ciò che leggiamo e che di solito consideriamo come neutrale o già dato, riguarda come le riviste scientifiche internazionali hanno cercato in questi anni di migliorare la qualità delle conoscenze e degli studi pubblicati, principalmente riducendo il *publication bias* e migliorando l'accesso ai dati degli studi, spesso gravati da rilevanti conflitti di interesse che ne riducono fortemente la validità. Abbiamo citato alcuni dei ricercatori che hanno fatto fare passi avanti al sistema dei medical journals nel corso degli ultimi 20 anni e che sono spesso stati coinvolti nei corsi e workshop organizzati da Alessandro. Kay Dickersin, presente alla inaugurazione del Centro Cochrane Italiano nel 1994 che ha documentato i danni del *publication bias* ovvero della mancata pubblicazione degli studi cosiddetti negativi e artificiosa amplificazione dei risultati positivi. Lisa Bero che, assieme a Marcia Angell, ha documentato i danni dei conflitti di interesse (CoI) in termini di conclusioni a favore

Figura 1. Alessandro Liberati: passioni e amici



del farmaco nuovo oggetto di sponsorizzazione e di come tentare di regolare le influenze negative dei Col. Doug Altman, David Moher e anche il grande Drummond Rennie, che hanno fatto molto lavoro per migliorare gli standard di pubblicazione per i vari tipi di studi e migliorare la qualità e trasparenza complessiva del reporting (ovvero come sono scritti) dei lavori scientifici e spesso contribuito ai workshop e corsi di Alessandro: venivano sempre tutti volentieri e si mostravano generosamente e genuinamente interessati a partecipare e contribuire a quanto si cercava di fare a livello italiano.

- un terzo ambito riguarda l'orientamento della ricerca o meglio che cosa possono fare i sistemi sanitari e le agenzie che governano i fondi per la ricerca per ri-orientare la ricerca clinica verso ambiti più vicini ai bisogni informativi dei medici e soprattutto dei pazienti, che nella figura abbiamo definito *quello che ci resta ancora da fare* per una vera governance della ricerca, quindi come definire le priorità della ricerca più orientate ai bisogni reali dei pazienti, come coinvolgere i pazienti nelle cosiddette agende della ricerca, in particolare per quanto riguarda la scelta degli outcomes da valutare negli studi clinici, quali supporti metodologici organizzare per favorire e sostenere studi indipendenti, come andare oltre la semplice dichiarazione dei conflitti di interesse e altri temi legati appunto alla governance della ricerca nel suo insieme.

Come si vede nel grafico abbiamo messo solo gli amici e colleghi stranieri con cui ci si sentiva in contatto e parte di un gruppo per semplicità e forse maggiore leggibilità e non incorrere in colpevoli omissioni elencando solo alcuni dei molti italiani. Abbiamo infine pensato di affiancare questo ricordo alla traduzione dello stimolante editoriale sulla libertà clinica (citato da Tognoni nel precedente numero di ISF), scritto dal cardiologo inglese John Hampton, a distanza di quasi trent'anni da un precedente editoriale che *IsF* pubblicò nel 1983 dal titolo "La fine della libertà clinica". In quel primo editoriale si illustrava la necessità di utilizzare gli studi clinici randomizzati come strumento per la valutazione della efficacia dei nuovi trattamenti o interventi/approcci sanitari mettendo da parte la libertà clinica come forma prevalente di approccio alle scelte cliniche. Nell'articolo, Hampton richiama il fatto di non

avere avuto l'intuizione di catturare con un termine quel movimento che fu invece proposto come *evidence-based medicine* da Gordon Guyatt nel 1998 con evidente grande successo.

Ci sono piaciute le cautele che Hampton richiama nel suo recente articolo che riflettono alcune riflessioni fatte anche con e da Alessandro: Hampton nelle sue conclusioni resuscita provocatoriamente la libertà clinica in nome di una ritrovata responsabilità dei clinici che le linee-guida rischiano di deresponsabilizzare e di indebolire anziché rafforzare nel loro ruolo. La posizione di Alessandro era da sempre contro le facili gerarchie o gerarchizzazioni degli studi ed era piuttosto per partire sempre dalle domande e di cercare di utilizzare al meglio le evidenze disponibili e discuterne la rilevanza, la pertinenza anche rispetto al contesto e ai diversi contesti cercando sempre di contribuire, quando possibile, a migliorarle.

C'è stata chiara in Alessandro la con-

sapevolezza di stare dentro un movimento forte e in qualche modo vincente come l'EBM e la Cochrane Collaboration, ma si è spesso speso per riportarlo alle sue premesse democratiche e partecipative con autentica passione civile. Quando i pozzi sono avvelenati inutile cercare nell'acqua la soluzione di tutti i nostri problemi: se gli studi pubblicati sono frutto di una distorsione complessivamente molto ampia e i dati sono a favore dei pochi finanziatori (ovvero l'industria farmaceutica) allora inutile nascondersi dietro le *technicalities* come la valutazione critica o la metanalisi che paradossalmente confermano o enfatizzano le distorsioni anziché smascherarle. Di qui l'invito spesso ripetuto di avere una visione più ampia per cogliere come a lui piaceva ripetere, "the big picture" ed evitare di "non vedere la foresta guardando i singoli alberi", una metafora leggera che a lui piaceva molto ... come molto gli piaceva la leggerezza di Giacometti e delle sue sculture ...

Quando Alessandro Liberati arrivò a Modena come docente di statistica medica nel 1999 si decise (come Direttori delle due aziende sanitarie di Modena) assieme a Nicola Magrini e Anna Maria Marata e al loro gruppo sui Farmaci di realizzare un Centro Studi del SSN che avesse una funzione di riferimento per la sintesi delle evidenze e soprattutto per una loro valutazione critica e la loro affidabilità nel campo dei farmaci e delle terapie ma anche più in generale degli interventi sanitari.

C'era indubbiamente da colmare un vuoto in particolare a livello nazionale nel campo delle linee-guida ma più in generale della informazione indipendente ... e costituimmo quindi un dipartimento dell'ASL con una valenza provinciale che decidemmo assieme di chiamare CeVEAS (Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria): aveva al centro l'efficacia (come Archie Cochrane avrebbe richiesto). La sua ragion d'essere, ancora valida, era di "favorire l'accesso alle migliori evidenze disponibili su trattamenti e cure, attraverso la valutazione critica dei dati disponibili, la loro comprensione e il trasferimento delle informazioni a medici, decisori e cittadini".

Alessandro ne è stato direttore scientifico per i primi 4 anni sviluppandone il ruolo e la visibilità regionale e nazionale. E' stato inoltre un vero social-networker a livello locale modenese e regionale in quanto ha costantemente favorito positivi e a volte accesi confronti tra i mondi della ricerca e della assistenza, tra ricercatori e amministratori, e infine tra riviste scientifiche e bisogni informativi dei clinici e dei pazienti.

Il CeVEAS ha avuto una discreta fortuna in questi 13 anni di intensa vita: diventato Centro Collaborativo dell'OMS nel 2008 (WHO Collaborating Centre for evidence-based research synthesis and guideline development on reproductive health) è poi divenuto di riferimento per l'Area Vasta Emilia Nord e dal gennaio 2012 ha spostato le proprie competenze a livello regionale, curiosamente e tristemente proprio il giorno in cui Alessandro ci ha lasciati.

I molti workshop e conferenze, sempre affollati e movimentati, organizzati da Alessandro a Modena, in particolare nell'ambito degli svariati Master in EBM prima e successivamente governance della ricerca, sono stati occasioni importanti di formazione ma anche di incontro caratterizzati dalla possibilità di un confronto e soprattutto un lavorare assieme per rendere l'assistenza e il sistema sanitario migliore e sostenibile. Alessandro riusciva a tenere legate per discutere e lavorare assieme persone che difficilmente si incontrano (anzi che solitamente si evitano) e ci piace ricordarlo sorridente e pieno di passione civile e politica.

Roberto Rubbiani, ex-Direttore Generale dell'ASL di Modena
Augusto Cavina, ex-Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera di Modena

La necessità della libertà clinica

“La libertà clinica è morta e nessuno se ne deve rammaricare”. Così iniziava la risposta di John Hampton, *“The end of clinical freedom”*, a commento di un editoriale del *British Medical Journal*, nel quale si sosteneva che tutti i pazienti con infarto miocardico acuto, candidati ad un intervento di bypass coronarico, dovevano essere sottoposti immediatamente ad angiografia coronarica. La traduzione di questo articolo è stata pubblicata nel 1983 su *Informazioni sui Farmaci*. Lo stesso autore ritorna, a distanza di tanti anni, sul tema della libertà clinica con un articolo pubblicato su *Internal Journal of Epidemiology* (Agosto 2011) che riportiamo nei punti salienti.

“Nel 1983, la libertà clinica era il fondamento della professione medica: il medico aveva il dovere morale di fare ciò che credeva giusto per ogni singolo paziente, e i pazienti a loro volta erano felici di accettarne le raccomandazioni. Io sostenevo allora che non ci si potesse più permettere la spesa per l’acquisto dei nuovi farmaci, inevitabilmente più costosi dei precedenti, che la libertà clinica fosse un mito, un pretesto per l’ignoranza e che le terapie si dovessero basare sui risultati degli studi clinici. Ciò che auspicavo si è di fatto realizzato ma, a distanza di 27 anni, mi viene il sospetto che la libertà clinica debba essere reinventata.

In quell’articolo non ho utilizzato la definizione *“medicina basata sulle evidenze”*, che è entrata nella letteratura medica solo 9 anni più tardi, ma era proprio questo di cui stavo parlando. Il 1983 è stato l’anno che ha segnato la nascita degli studi clinici moderni, con un “prima” caratterizzato da studi per lo più inaccettabili secondo i canoni attuali e un “dopo” che ha visto una graduale evoluzione nel modo di progettare e condurre gli studi.

Prima di quella data, persino i grandi progressi della medicina, come l’introduzione della penicillina, si erano basati su semplici studi osservazionali. Lo studio del Medical Research Council (MRC), che viene considerato una pietra miliare della medicina, aveva dimostrato l’efficacia della streptomina nel trattamento della tubercolosi arruolando 100 pazienti, certo più per motivi economici che statistici; uno studio di confronto fra il trattamento ambulatoriale e quello ospedaliero dei pazienti con infarto miocardico, pubblicato sul *British Medical Journal*, era stato condotto su soli 260 pazienti; gli stessi studi realizzati sull’impiego dei beta-

bloccanti nel post-infarto miocardico hanno coinvolto ciascuno tra i 100 e i 200 pazienti.

Gli statistici erano ben consapevoli dell’importanza delle dimensioni degli studi, ma per qualche ragione fino ad allora non erano riusciti a farlo capire ai medici. Poi, nel 1986 sono arrivati lo studio ISIS-1 sull’atenololo nel post-infarto condotto su 16.000 pazienti e nel 1988 lo studio ISIS-2 sulla streptokinasi che ha arruolato 17.000 pazienti. In quegli anni, gli studi clinici venivano realizzati per lo più in Inghilterra, poiché negli Stati Uniti si pensava fosse impossibile condurre studi nell’ambito di un sistema sanitario privato stante la presumibile riluttanza dei medici a cedere il controllo dei loro pazienti ai ricercatori clinici.

Quando, a partire dagli inizi degli anni ‘90, anche gli americani si sono convinti dell’importanza degli studi clinici, le dimensioni degli studi (con i loro acronimi a volte spiritosi) sono cresciute rapidamente. Nel 1996, Sackett ha dato questa definizione della medicina basata sull’evidenza: *“l’uso giudizioso delle migliori evidenze disponibili per prendere decisioni sui singoli pazienti, ossia integrare la propria esperienza clinica con le migliori evidenze prodotte dalla ricerca sistematica”*. Per esperienza clinica si intende *“la competenza e la capacità di giudizio che i medici acquisiscono nella loro pratica professionale gestendo con attenzione e coinvolgimento situazioni cliniche particolarmente complesse”*. La medicina si è orientata sempre di più verso la ricerca delle migliori evidenze disponibili perdendo però di vista l’enfasi che Sackett aveva voluto porre sulla *“gestione dei singoli pazienti”*: lo studio randomizzato è diventato l’unico standard di riferimento per giudicare

se un trattamento apporta più benefici che rischi.

Gli studi clinici sono diventati così sempre più grandi e più costosi, quasi insostenibili economicamente dalle stesse industrie farmaceutiche. A quel punto è stato necessario escogitare il modo per ottenere risultati statisticamente significativi anche da piccoli studi: uno è stato, ad esempio, quello di usare misure di esito multiple e surrogate. Il problema degli endpoints surrogati, tuttavia, sta nel fatto che non sempre ciò che sembra avere senso è vero, come ha ben dimostrato nel 1989 lo studio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). Realizzato sull’ipotesi che eliminando l’aritmia, principale causa di morte nei pazienti con malattia coronarica, si sarebbe evitata la morte, lo studio ha in realtà dimostrato, come confermato da studi successivi, che gli antiaritmici anziché ridurla aumentano la mortalità. Altri farmaci, introdotti in commercio in base alla capacità di ridurre misure di esito surrogate, rivelatisi poi un fallimento, sono stati ad esempio la sibutramina, che si sperava riducesse gli infarti controllando l’obesità (mentre in realtà li aumentava) e il rosiglitazone, sviluppato e registrato per controllare gli effetti pericolosi del diabete di tipo 2. Tanto che anche il *British Medical Journal* ha pubblicato un editoriale dal titolo *“Gli endpoints surrogati non sono sufficienti: benefici e i rischi devono fondarsi su solide evidenze”*, come se si trattasse di un concetto nuovo.

Utilizzare misure di esito multiple per aumentare la potenza di uno studio si è rivelato altrettanto pericoloso, perché può esserci un effetto positivo su un endpoint e uno negativo su un altro. Si è andata quindi affermando l’idea che si dovesse uti-

lizzare la mortalità come unico vero endpoint, aprendo subito il dibattito su quale tipo di morte includere nei risultati dello studio. Anche questa è sembrata una soluzione troppo semplicistica: diversi farmaci ad esempio, pur aumentando la mortalità, hanno dimostrato di migliorare i sintomi dell'insufficienza cardiaca e alcuni pazienti potrebbero preferire una vita più breve, ma qualitativamente migliore.

Alla fine lo strumento elettivo per produrre evidenze è stato individuato nelle metanalisi: mettere insieme più studi può essere utile, a condizione che vengano inclusi studi con caratteristiche simili e che si possa arrivare a conclusioni intelligenti. Per esempio, le metanalisi condotte sugli antiaggreganti nei pazienti con malattia coronarica avevano messo in evidenza i vantaggi dell'inibizione piastrinica, ma ciò non si è poi rivelato utile nel trattamento del singolo paziente dal momento che le metanalisi avevano cumulato studi effettuati con farmaci diversi, somministrati a dosi diverse. Per il medico una cosa è sapere che un gruppo di farmaci è utile in linea di principio, altra cosa è sapere quale paziente trattare, con quale farmaco di un determinato gruppo e a quale dose. Effettuare una metanalisi mal impostata equivale a sommare mele e arance e attribuire gli effetti alla frutta!

Le metanalisi possono risultare addirittura fuorvianti. Secondo una metanalisi condotta su diversi studi, magnesio e nitrati endovena riducevano la mortalità nei pazienti con infarto miocardico acuto. Uno studio importante di ampie dimensioni, l'ISIS-4, ha invece dimostrato in modo inequivocabile che entrambi i farmaci non sono efficaci in questa condizione. Inoltre, una revisione effettuata su 19 metanalisi ha dimostrato che, in assenza di studi appropriati di ampie dimensioni, il risultato delle metanalisi avrebbe portato all'adozione di un trattamento utile solo nel 30% dei casi, in un altro 30% all'adozione di un trattamento inefficace, e in un altro 30% a non adottare un trattamento in realtà utile.

Come può il medico che cerca di attenersi alle evidenze scientifiche decidere quale studio clinico applli-

care al suo paziente? Gli studi clinici spesso escludono pazienti anziani e quelli con altre patologie. Ad esempio, dal registro di uno studio di confronto fra angioplastica e bypass coronarico in pazienti con angina è emerso che solo il 3% dei possibili pazienti era stato randomizzato. A questo punto viene proprio da pensare che forse dovremmo parlare più di medicina basata sull'opinione che di medicina basata sull'evidenza.

Detto questo, è comunque vero che non si può prescindere dagli studi clinici; l'importante tuttavia è riconoscere i loro limiti. Gli studi clinici sono indispensabili, non solo per valutare se un farmaco è efficace, ma anche per scoprirne gli effetti indesiderati. Il farmaco anti-obesità rimonabant, ad esempio, è stato registrato in diversi paesi sulla base di una serie di piccoli studi che dimostravano la sua efficacia nel ridurre il peso e conseguentemente il rischio di malattia coronarica. Tuttavia un ampio studio (18.000 pazienti) disegnato per valutare l'efficacia del farmaco nel ridurre alcuni endpoints cardiovascolari è stato sospeso prematuramente poiché si è scoperto che causa effetti indesiderati psichiatrici e neuropsichiatrici, cosa che ha portato al suo ritiro dal mercato.

Anche se nella capacità di definire l'efficacia e la sicurezza di un farmaco gli studi clinici non hanno alternative, le risposte che producono non aiutano a scegliere il trattamento migliore per il singolo paziente. Facciamo l'esempio del warfarin nei pazienti anziani con fibrillazione atriale. Il principale rischio della fibrillazione atriale è l'ictus. La maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale è anziana: ne soffre il 12% dei soggetti con più di 75 anni. Lo studio BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) ha randomizzato circa 1.000 pazienti con più di 75 anni al trattamento con warfarin o aspirina: la percentuale di ictus è risultata dimezzata (1,8 vs 3,8%) nel gruppo trattato col warfarin. Anche se altri studi hanno suggerito un rischio di sanguinamento significativo con warfarin, in questo studio il rischio di sanguinamento non è risultato molto differente tra i due gruppi. Come applicare alla generalità dei pazienti anziani i risultati dello stu-

dio BAFTA? Se da un lato è vero che gli anziani hanno patologie multiple che necessitano di politerapie, è vero anche che si muovono poco e questo può rendere difficile un controllo accurato del loro INR, rendendo l'uso del warfarin più pericoloso e potenzialmente meno benefico. L'unica possibilità che un medico ha di decidere come trattare un paziente anziano con fibrillazione atriale è usare il suo giudizio clinico (ovvero fare un respiro profondo e sperare di prenderci) in merito ai possibili rischi o benefici del warfarin.

Quando ho scritto il primo articolo ero preoccupato dei costi crescenti dei nuovi trattamenti e "della limitatezza delle risorse in una economia che non poteva espandersi all'infinito", facendo un appello al bisogno di evidenze. Di evidenze ora ne abbiamo molte anche se non sempre facili da interpretare. La medicina ha costi sempre più elevati e i finanziamenti sono aumentati considerevolmente, ma l'affermazione generale rimane vera. Il quadro d'insieme tuttavia è più complesso. L'evidenza ha portato ad una molteplicità di linee guida e in Inghilterra alla nascita del NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*). Le linee guida del NICE non sempre trovano il consenso degli specialisti inglesi, ma nello stesso tempo i clinici sono scettici ad utilizzare farmaci non approvati dal NICE. La maggior parte dei clinici ritiene che le linee guida servano per essere seguite ciecamente dagli scocchi e per guidare i saggi. I trattamenti sono così diventati precisi protocolli e nel contesto di un servizio standardizzato i medici non hanno più il coraggio di impegnarsi sui singoli pazienti.

La convergenza di tutte queste cose - linee guida per la prescrizione basate sull'evidenza (o dovremmo dire "sull'opinione"), comportamento dei medici e aspetti economici - quasi come una "tempesta perfetta", nella cultura medica ha determinato la rinuncia alla responsabilità nei confronti dei singoli pazienti. Abbiamo bisogno che la cultura medica cambi e che i medici usino la loro discrezionalità nel valutare le evidenze pubblicate per scegliere il miglior trattamento per ogni singolo paziente. Insomma, dobbiamo ritornare alla libertà clinica.

Denosumab

<p>Prolia</p> <p>Siringa preriempita contenente 60 mg di denosumab in 1 ml di soluzione</p> <p>Conservare in frigorifero (2°-8°C)</p> <p>Classe A Continuità Terapeutica Ospedale-Territorio con Diagnosi e Piano Terapeutico. Monitoraggio. Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra).</p>	<p>Amgen Europe</p> <p>€ 312,79</p> <p>Indicazioni registrate: Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture. Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. -Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro della prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro della prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali.</p> <p>Dosaggio: 60 mg come iniezione sottocutanea singola ogni 6 mesi</p>
---	--

Proprietà farmacologiche

Denosumab è il primo rappresentante di una nuova classe di farmaci dotati di attività anti-osteoclastica. È stato registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e della perdita ossea associata a terapia di deprivazione androgenica in uomini con cancro prostatico¹. Negli Stati Uniti, l'unica indicazione approvata del denosumab è il trattamento dell'osteoporosi menopausale: la FDA ha infatti respinto la richiesta di registrazione del farmaco nel trattamento della perdita ossea in pazienti in trattamento ormonale ablativo e nella prevenzione della perdita ossea in donne con carcinoma mammario².

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) diretto contro il RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B) al quale si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo l'attivazione del

suo recettore, RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori^{1,3}. Il blocco della interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo sia a livello corticale che trabecolare^{1,3}.

Dopo somministrazione sottocutanea, le concentrazioni plasmatiche di denosumab raggiungono il massimo in 10 giorni e rimangono sufficientemente elevate da inibire il riassorbimento osseo per almeno 6 mesi³. Dopo 9 mesi dall'ultima iniezione, i marcatori del turnover osseo raggiungono i livelli pre-trattamento³.

Efficacia clinica

Osteoporosi postmenopausale

Verso placebo

Uno studio controllato, in doppio cieco, della durata di 3 anni, ha incluso 7.868 donne in postmenopausa, di età compresa tra 60

e 90 anni, con ridotta densità minerale ossea (valori di T-score della colonna lombare e del collo femorale compresi tra -2,5 e -4), un quarto circa delle quali aveva una storia di fratture vertebrali⁴. Le donne sono state randomizzate a denosumab 60 mg per via sottocutanea ogni 6 mesi o a placebo; la misura di esito principale era rappresentata dalle nuove fratture vertebrali, sia cliniche (sintomatiche) che morfometriche (rilevabili solo radiograficamente). End point secondari erano le fratture non vertebrali e di femore. Le donne con altre patologie o in trattamento con terapie in grado di influenzare il metabolismo osseo (es. bifosfonati) sono state escluse. Nel corso dello studio, tutte le pazienti hanno ricevuto una supplementazione di calcio (≥ 1 g/die) e vitamina D (≥ 400 UI/die). Dopo 3 anni, denosumab ha ridotto significativamente rispetto al placebo l'incidenza di nuove fratture vertebrali (totali 2,3% vs 7,2%; sintomatiche 0,8% vs 2,6%), di femore (0,7% vs 1,2%) e non vertebrali (6,5% vs 8,0%).

Verso acido alendronico

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato il denosumab (60 mg per via s.c. ogni 6 mesi) con l'acido alendronico (70 mg per via orale ogni settimana) in 1.189 donne con osteoporosi postmenopausale e T score del collo femorale e lombare inferiori a -2⁵. Dopo 12 mesi, denosumab si è dimostrato statisticamente superiore all'alendronato nell'aumentare la densità minerale ossea (end point primario) in varie sedi scheletriche, ma le fratture cliniche (rilevate come eventi avversi) non hanno avuto una incidenza diversa tra i due gruppi (4% con denosumab vs 3,2% con alendronato).

Un altro studio in doppio cieco ha incluso 504 donne con osteoporosi postmenopausale (valori di T-score compresi tra -2 e -4) trattate con acido alendronico per almeno 6 mesi⁶. Tutte le donne hanno assunto 70 mg di acido alendronico una volta alla settimana per un mese dopodiché sono state randomizzate ad alendronato o a denosumab (60 mg per via s.c. ogni 6 mesi). Dopo 12 mesi, il passaggio a denosumab è stato più efficace nell'incrementare la densità minerale ossea rispetto al proseguimento della terapia con acido alendronico (BMD del collo femorale +1,90% vs +1,05%), ma l'incidenza delle fratture cliniche (anche in questo caso registrate tra gli effetti indesiderati) non è risultata statisticamente differente nei due gruppi (3,2% con denosumab vs 1,6% con alendronato).

Non sono disponibili studi che abbiano confrontato l'efficacia di denosumab nella prevenzione delle fratture con quella di qualsiasi bifosfonato orale o parenterale.

Trattamento della perdita ossea in pazienti con cancro prostatico

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha arruolato 1.468 pazienti (di età compresa tra 48 e 97 anni) con cancro della prostata non metastatico in trattamento con terapia ormonale ablativa e con aumentato rischio di frattura, definito come età >70 anni o <70 anni con T-score inferiore a -1 a livello della colonna vertebrale, del collo femorale o pregressa frattura osteoporotica (20% dei pazienti)⁷. Tutti i pazienti assumevano quotidianamente almeno 1g di calcio e 400 UI di vitamina D. Rispetto al trattamento con placebo, denosumab (60 mg s.c. ogni 6 mesi) ha incrementato in misura statisticamente significativa la densità minerale ossea in tutti i siti scheletrici misurati a 3 anni, del 7,9% a livello della colonna vertebrale, del 5,7% a livello del femore totale e del 4,9% a livello del collo femorale (misure di esito principali). L'incidenza cumulativa di tutte le fratture (7,2% con denosumab vs 5,2% con placebo) è invece risultata statisticamente non differente. L'incidenza di fratture vertebrali rilevate tramite radiografia programmata è stata più bassa con denosumab (1,5% vs 3,5%), ma il report dello studio non indica se questa riduzione si sia tradotta in un minor numero di fratture cliniche.

Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza del denosumab deriva dall'analisi dei dati relativi a circa 13.000 pazienti, quasi 11.000 dei quali rappresentati da donne con osteoporosi postmenopausale, 252 da donne con tumore del seno e da 1.468 da uomini con cancro della prostata¹. Denosumab è un anticorpo monoclonale e come tale può avere un impatto negativo sul sistema immunitario aumentando il rischio di infezioni e tumori.

Infezioni

In uno studio di prevenzione dell'osteoporosi (n=332 donne), le infezioni che hanno richiesto l'ospedalizzazione sono state più frequenti nel gruppo denosumab che in quello placebo (4,9% vs 0,6%)¹. In un altro studio di definizione della dose (n=406), le infezioni richiedenti l'ospedalizzazione hanno interessato il 3,2% dei pazienti trattati con denosumab contro nessuno dei pazienti trattati con placebo o alendronato¹. Complessivamente, l'incidenza di infezioni gravi è risultata del 4,3% con denosumab contro 3,4% con placebo. Nella maggior parte dei casi, le infezioni si sono manifestate a distanza di 6-12 mesi dalla prima somministrazione di denosumab e sono consistite principalmente in polmoniti, infezioni del tratto urinario, celluliti, appendiciti e diverticoliti¹ (nei pazienti oncologici in terapia di deprivazione androgenica, l'incidenza di diverticolite è stata 1,2% con denosumab e 0% con placebo)⁷. In nessuno degli studi si è osservato un aumento delle infezioni opportunistiche.

Tumori

La potenziale cancerogenicità non è stata valutata nell'animale sul lungo termine³. Negli studi clinici di più ampie dimensioni realizzati in donne osteoporotiche, l'incidenza di nuovi tumori è stata 4,7% con denosumab e 4,2% con placebo. Il maggior numero di neoplasie osservate nei pazienti con cancro della prostata trattati con denosumab è stata attribuita principalmente alla maggiore incidenza di condizioni benigne non-specifiche, in particolare di tumori a cellule basali¹. Il follow up degli studi arriva ad un massimo di 3 anni, un periodo troppo breve per poter valutare il rischio di cancro. Il dato rilevato in uno studio di confronto con l'acido zoledronico (somministrati entrambi una volta al mese), effettuato su 1.190

pazienti con cancro prostatico avanzato resistente alla terapia ormonale ablativa e con metastasi ossee, non è comunque confortante⁸. Dopo 3 anni, denosumab, utilizzato ad un dosaggio più alto di quello registrato (120 mg) e ad una frequenza più ravvicinata, si è associato ad una incidenza di nuovi tumori doppia rispetto a quella registrata con l'acido zoledronico (2% vs 1%)⁸.

Nello studio condotto nei pazienti con cancro prostatico, i casi di *cataratta* sono risultati quattro volte superiori con denosumab rispetto al placebo (4,7% vs 1,2%)⁷.

Altri eventi avversi manifestatisi con maggiore frequenza rispetto al placebo sono stati i *rash cutanei* (2,9% vs 2,2%) e l'*ipocalcemia* (lieve e transitoria)¹.

Una valutazione della istologia ossea effettuata dopo 1-3 anni di trattamento su 237 biopsie ha dimostrato che l'architettura dell'osso è normale, senza evidenti difetti di mineralizzazione, osso lamellare o fibrosi midollare¹. I risultati delle biopsie ossee hanno indicato che denosumab provoca una più marcata riduzione degli osteoclasti e degli osteoblasti ri-

spetto ad alendronato¹.

Come altri farmaci dotati di attività anti-riassorbitiva come i bifosfonati, denosumab può causare *osteonecrosi della mandibola*.

La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti oncologici in stadio avanzato (nello studio di confronto diretto, l'incidenza di osteonecrosi della mandibola è stata doppia rispetto ad acido zoledronico, 2% vs 1%)⁸, ma alcuni casi sono stati riportati anche in donne con osteoporosi postmenopausale^{1,3}.

Nel corso degli studi clinici non

sono stati osservati anticorpi neutralizzanti diretti verso denosumab.

Costo

Il costo di un trattamento annuo con denosumab (60 mg ogni 6 mesi) è di 625 euro. Un analogo trattamento con farmaci impiegati in alternativa all'alendronato orale ha un costo di 660 euro con lo stronzio ranelato (2 g per os/die) e di 445 euro con il raloxifene (60 mg per os/die).

Il denosumab è un anticorpo monoclonale che bloccando la formazione degli osteoclasti e riducendo il riassorbimento osseo aumenta la densità minerale ossea. Iniettato per via sottocutanea ogni 6 mesi, si è dimostrato superiore al placebo nel ridurre l'incidenza di fratture in donne osteoporotiche in post-menopausa, ma non si sa come si rapporta in termini di efficacia preventiva e sicurezza con i bifosfonati, farmaci di riferimento in questa indicazione. Inoltre, le incognite sui rischi di infezioni gravi e di cancro (legati alla interferenza negativa sul sistema immunitario) e l'assenza di vantaggi nei confronti delle alternative ai bifosfonati lo relegano a ultima risorsa terapeutica in caso di intolleranza o fallimento delle terapie consolidate attualmente disponibili.

I possibili benefici clinici nei pazienti con cancro della prostata in terapia ablativa androgenica non sono documentati: dopo 3 anni di trattamento denosumab non riduce l'incidenza di fratture cliniche e ha un profilo di tollerabilità peggiore dei bifosfonati (anche per quanto riguarda l'incidenza di osteonecrosi della mandibola).

Bibliografia

1. The European Medicines Agency (EMA) CHMP Assessment Report for Denosumab (Prolia). 18/03/2010, EMEA/HC/001120. www.emea.europa.eu.
2. "Amgen catches a break with early US FDA approval of Pratio" 2 June 2010. www.scriptintelligence.com.
3. Prolia. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; **361**:756-65.
5. Brown JP et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; **24**:153-61.
6. Kendler DL et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; **25**:72-81.
7. Smith MR et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New Engl J Med* 2009; **361**:745-55.
8. Fizazi K et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; **377**:813-22.

Eltrombopag

Revolade	GlaxoSmithKline	Indicazioni registrate: Pazienti adulti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (es. corticosteroidi, immunoglobuline). Può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non splenectomizzati precedentemente trattati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.
28 compresse 25 mg	€ 1.085,26	
28 compresse 50 mg	€ 2.170,51 (prezzi ex factory)	
Classe H. Farmaco ospedaliero esitabile. Disponibile in farmacia a carico del cittadino. Monitoraggio intensivo.		Dosaggio: Il dosaggio deve essere individuato sulla base della conta piastrinica. L'obiettivo del trattamento è quello di mantenere la conta al di sopra del livello di rischio emorragico ($\geq 50.000 \mu\text{l}$)

Proprietà farmacologiche

Eltrombopag è il primo agonista orale dei recettori per la trombopoietina. È stato registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento della porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica nei pazienti splenectomizzati non responsivi ad altri farmaci e nei pazienti non splenectomizzati già pretrattati, non candidabili all'intervento chirurgico¹.

Somministrato una volta al giorno, eltrombopag induce un aumento dose-dipendente della conta piastrinica rilevabile entro una settimana¹. Dopo la sospensione del farmaco, le piastrine ritornano ai livelli basali entro 2 settimane. Una volta assorbito, eltrombopag viene metabolizzato ed eliminato immo-dificato prevalentemente con le feci e in misura inferiore con le urine sotto forma di metaboliti². L'emivita plasmatica è di 21-32 ore.

Efficacia clinica

Nel trattamento della porpora trombocitopenica idiopatica in prima linea vengono impiegati corticosteroidi e immunoglobuline. I trattamenti di seconda linea prevedono alcuni approcci terapeutici a partire dalla splenectomia, in grado di

produrre lunghe remissioni (5-6 anni) nel 60-80% dei pazienti³, dall'azatioprina alla ciclosporina sino al rituximab (incluso nella legge 648 per questa indicazione) e al fattore di crescita piastrinico romiplostim, l'ultimo farmaco registrato con questa indicazione.

Gli studi randomizzati, controllati, che hanno valutato l'eltrombopag nel trattamento della porpora trombocitopenica immunitaria (PTI) idiopatica sono 3^{4,6}.

Il primo studio, di fase II, ha mostrato un aumento dose-dipendente delle piastrine⁴. 118 pazienti con PTI cronica e conta piastrinica inferiore a 30.000/ μl , refrattari ad almeno un trattamento standard, sono stati randomizzati a eltrombopag 30 mg/die, 50 mg/die e 75 mg/die o a placebo⁴. Una conta piastrinica $\geq 50.000/\mu\text{l}$ al 43° giorno (misura di esito principale) è stata raggiunta dal 28%, 70% e 81% dei pazienti trattati rispettivamente con eltrombopag 30 mg, 50 mg, 75 mg e dall'11% dei pazienti trattati con placebo.

Il secondo studio, di fase III, in doppio cieco, è stato condotto su 114 pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica (da almeno 6 mesi) con conta piastrinica inferiore a 30.000/ μl già trattati in precedenza con uno o più farmaci per la PTI (comprendenti corticosteroidi, immunoglobuline e.v., ciclosporina, rituximab) o ancora in trattamento

con una dose stabile da almeno 4 settimane⁵. Più della metà di loro aveva ricevuto 3 o più trattamenti per la PTI e il 39% era stato sottoposto a splenectomia. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 ad eltrombopag 50 mg al giorno o a placebo per 6 settimane; la randomizzazione è stata stratificata in base alla splenectomia, alla concomitante terapia per PTI in atto e alla conta piastrinica basale (≤ 15.000 unità/ μl). La dose di eltrombopag è stata aumentata a 75 mg/die dopo 3 settimane di trattamento in funzione della conta piastrinica individuale. Al 43° giorno, l'end point primario di efficacia, definito come percentuale di pazienti con conta piastrinica > 50.000 unità/ μl , è risultato significativamente più alto con eltrombopag che con placebo: 59% vs 16%. La risposta è stata simile a prescindere dal trattamento per la PTI in atto, dalla splenectomia e dalla conta piastrinica basale. I sanguinamenti di qualunque grado OMS (misura di esito secondaria) si sono verificati con minore frequenza nei pazienti trattati con eltrombopag rispetto a quelli trattati con placebo: 39% vs 60%.

Nel terzo studio controllato, in doppio cieco, RAISE, 197 pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica e conta piastrinica inferiore a 30.000 unità/ μl , il 35% dei quali splenectomizzati, già trattati con uno o più farmaci per la PTI (81% con almeno 2 farmaci e 52% con

almeno 3) o ancora in trattamento con una dose stabile da più di 4 settimane, sono stati randomizzati a eltrombopag 50 mg/die (aumentato successivamente a 75 mg nei non responders) o a placebo per un periodo di 6 mesi⁵. Una conta piastrinica compresa tra le 50.000 e le 400.000 unità/μl (end point primario) dopo 6 mesi di trattamento è stata raggiunta da un numero di pazienti significativamente più alto nel gruppo eltrombopag che in quello placebo (79% vs 28%). Tale risultato era indipendente dalla condizione di splenectomia, dalla conta piastrinica basale o dai farmaci utilizzati per la PTI. Inoltre, nei pazienti trattati con eltrombopag si è osservata una minore incidenza di eventi emorragici clinicamente rilevanti (grado 2-4 Della scala OMS) rispetto al braccio placebo (33% vs 53%).

Effetti indesiderati

Nello studio di maggiori dimensioni e durata (RAISE), gli effetti indesiderati più frequenti associati al trattamento con eltrombopag sono stati nausea e vomito (19% vs 9% con placebo)⁵.

Rispetto al placebo, i pazienti trattati con eltrombopag hanno manifestato anche una maggiore incidenza di alterazioni epatiche con aumento (3 volte superiore alla norma) di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) (7% vs 3% con placebo) e bilirubina (4% vs 0%)⁵. Nello stesso studio, la somministrazione di eltrombopag si è associata alla comparsa di complicazioni tromboemboliche: 2% vs 0% con placebo⁵. Complessivamente, considerando i 3 studi controllati e 2 studi non controllati, tra i pazienti con PTI trattati con eltrombopag (in totale 446), si sono verificati 19 even-

ti tromboembolici comprendenti trombosi venosa profonda (n=6), embolia polmonare (n=6), infarto miocardico acuto (n=2), ictus (n=2) ed embolia (n=1)². Tali eventi si sono manifestati con conte piastriniche basse o normali.

I sanguinamenti gravi in corso di trattamento hanno interessato il 7% dei pazienti del gruppo placebo e meno dell'1% dei pazienti del gruppo eltrombopag⁵.

Eltrombopag, come gli altri agonisti della trombopoietina, può aumentare il rischio di sviluppo o progressione di fibre di reticolina all'interno del midollo osseo; questo problema ha reso necessaria la sospensione del farmaco in un paziente².

Nel corso degli studi controllati, è stata inoltre segnalata l'insorgenza o il peggioramento di cataratta nel 5% dei pazienti trattati con eltrombopag².

Avvertenze

Poiché la somministrazione di eltrombopag può causare anomalie della funzione epatica, la scheda tecnica raccomanda di misurare ALT, AST e bilirubina prima di iniziare il farmaco, ogni 2 settimane durante la fase di aggiustamento della dose e mensilmente dopo avere raggiunto la dose stabile². La somministrazione di eltrombopag va interrotta se i livelli di ALT au-

mentano (3 volte il valore normale superiore) e sono progressivi o persistono per più di 4 settimane o sono accompagnati da un aumento della bilirubina o da sintomi clinici².

Nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (punteggio Child-Pugh \geq 7) eltrombopag non dovrebbe essere utilizzato per il maggior rischio di eventi tromboembolici rilevato durante gli studi².

Eltrombopag chela i cationi bivalenti quali ferro, calcio, magnesio, selenio e zinco. La somministrazione di alimenti ricchi di calcio come i prodotti caseari, di antiacidi o di integratori minerali riduce marcatamente (sino al 59%) l'assorbimento di eltrombopag². Il farmaco perciò dovrebbe essere assunto almeno un'ora prima o due ore dopo il pasto ed è necessario lasciare trascorrere un intervallo di 4 ore tra l'assunzione di eltrombopag e quella di prodotti contenenti cationi bivalenti.

Costo

Il costo mensile del trattamento con eltrombopag al dosaggio di 50 mg al giorno è più o meno analogo a quello con romiplostim (4 iniezioni s.c.) al dosaggio di 3 mcg/kg (in un paziente di 75 kg): 2.209 euro contro 2.175 euro (prezzi compresi degli sconti negoziali).

Eltrombopag è un agonista della trombopoietina che si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nell'aumentare e mantenere la conta piastrinica ad un livello target in pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica refrattari ai trattamenti standard e/o alla splenectomia. Non esistono dati di confronto diretto col romiplostim, rispetto al quale non sembra comportare vantaggi (a parte la somministrazione orale), ma sembra avere più effetti indesiderati (in particolare a carico del fegato) e interazioni. Il rischio di epatotossicità impone una attenta selezione dei pazienti e un monitoraggio specifico durante il trattamento.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for *Revolade* (eltrombopag). Procedure No. EMEA/H/C/001110. www.ema.europa.eu.
2. *Revolade*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Schwartz J et al. Long term follow-up splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003; 72:94-8.
4. Bussel JB et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic

thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357:2237-47.

5. Bussel JB et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373:641-8.
6. Cheng G et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377:393-402.

Fingolimod

<p>Gilenya</p> <p>28 capsule 0,5 mg</p> <p>Classe A del PTR</p> <p>PHT. Diagnosi e Piano Terapeutico. Continuità Ospedale-Territorio. Monitoraggio intensivo.</p>	<p>Novartis</p> <p>€ 2.970,72</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>Terapia dei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad alta attività di malattia nonostante il trattamento con interferone beta o in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave a rapida evoluzione.</i></p> <p>Dosaggio: 0,5 mg al giorno</p>
--	--	--

Proprietà farmacologiche

Fingolimod è il primo farmaco orale approvato con procedura centralizzata europea nella sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente ad alta attività nonostante il trattamento con interferone-beta o in caso di malattia grave¹. La stessa agenzia europea (così come la FDA americana) ha invece espresso parere negativo alla registrazione della cladribina per la stessa indicazione. Anche il Canada ha limitato l'indicazione a pazienti non responsivi all'interferone, mentre negli Stati Uniti, in Svizzera e Australia, il fingolimod è stato approvato come trattamento di prima linea. Fingolimod è un immunosoppressore: dopo fosforilazione e successiva interazione con i recettori per la sfingosina-1-fosfato (S1P) blocca il rilascio dei linfociti dai linfonodi con conseguente riduzione del numero di linfociti circolanti e attenuazione del processo infiammatorio a livello del sistema nervoso centrale². Lo sviluppo del farmaco, inizialmente limitato alla prevenzione del rigetto dopo trapianto d'organo (la richiesta di registrazione negli USA risale al 1998), in assenza di vantaggi dimostrati sui farmaci disponibili, è stato successivamente spostato nel trattamento della sclerosi multipla. Dopo somministrazione orale, il fingolimod raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime in 12-16 ore³. Il tempo allo *steady state* è di 1-2 mesi. Metabolizzato a livello epatico soprattutto dal CYP4F2 e in minor misura dal CYP2D6, viene eliminato prevalentemente per via renale (81%) sotto forma di metaboliti inattivi e in parte immodificato nelle feci (2,5%)³. L'emivita è di 6-9 giorni.

Efficacia clinica

La valutazione clinica del fingolimod si basa essenzialmente su 2 studi randomizzati comparativi, uno verso placebo (FREEDOMS)⁴, l'altro verso interferone beta-1a (TRANSFORMS)⁵. I due studi hanno utilizzato come misura di esito primaria la frequenza annualizzata di riacutizzazioni della malattia. Lo studio controllato verso placebo (FREEDOMS) è stato condotto su 1.272 pazienti con SM recidivante-remittente che avevano avuto almeno una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente o 2 riacutizzazioni nei 2 anni precedenti⁴. I pazienti sono stati trattati per 2 anni con fingolimod 0,5 mg e 1,25 mg o con placebo. Entrambe le dosi di fingolimod hanno ridotto il numero delle riacutizzazioni annuali in misura statisticamente superiore al placebo: 0,18 (0,5 mg) e 0,16 (1,25 mg) contro 0,40 con placebo. Nel protocollo dello studio, la progressione della malattia veniva definita come aumento, persistente per almeno 3 mesi in assenza di riacutizzazioni, di 1 punto (o mezzo punto quando lo score iniziale era 5,5) sulla Expanded Disability Status Score (EDSS), una scala validata a 10 punti sulla quale 0 indica una normalità neurologica, mentre un punteggio di 4 definisce un paziente in grado di camminare sino a 12 ore al giorno e di percorrere almeno 500 metri senza ausilio o senza necessità di fermarsi. La probabilità cumulativa di progressione della malattia è risultata significativamente più bassa nei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg (17,7%) e 1,25 mg (16,6%) rispetto a quelli trattati con placebo (24,1%). Tuttavia, al termine dei 2 anni, il punteggio EDSS mediano è

stato 0; il fatto che non vi sia stato nessun punteggio superiore a 4 sta ad indicare come la maggior parte dei pazienti arruolati presentasse una disabilità modesta. Questo solleva molti dubbi sulla rilevanza clinica della differenza osservata tra i due gruppi. Per quanto riguarda gli end point secondari relativi ai risultati della risonanza magnetica per immagini (RMI), nei pazienti trattati con fingolimod è stata riscontrata una riduzione significativa di nuove lesioni gadolinio positive o di lesioni più estese e una riduzione della contrazione del volume cerebrale. Nell'altro studio in doppio cieco, TRANSFORMS, 1.292 pazienti con MS recidivante-remittente (con storia di 1 riacutizzazione nell'anno precedente o di 2 riacutizzazioni nei 2 anni precedenti) sono stati randomizzati a ricevere fingolimod 0,5 mg o 1,25 mg al giorno (+ 1 iniezione i.m. di placebo/settimana) o interferone beta-1a 30 mcg i.m./settimana (+ 1 compressa placebo/die) per un anno⁵. I tassi annualizzati di recidiva sono stati 0,16 con fingolimod 0,5 mg e 0,20 con fingolimod 1,25 mg contro 0,33 con interferone beta-1a; entrambe le differenze sono risultate statisticamente significative. Ipotizzando che l'efficacia dei due trattamenti non si riduca nel tempo, i pazienti trattati con fingolimod presenteranno mediamente 1 riacutizzazione ogni 6 anni, mentre quelli trattati con interferone beta-1a più o meno 1 riacutizzazione ogni 3 anni. Ciò equivale a dire che in un paziente che assumerà fingolimod per 6 anni si eviterà una riacutizzazione della malattia. Durante il follow-up, il numero di pazienti senza recidive è risultato significativamente più basso con fingolimod che con interferone beta-1a (82,6% e 79,8% contro 69,3%). Anche gli end point se-

condari relativi alle valutazioni RMI hanno evidenziato una superiorità statisticamente significativa a favore di fingolimod. Non è emersa invece nessuna differenza tra fingolimod e interferone beta-1 a per quanto riguarda la progressione della disabilità (ha interessato meno del 10% dei pazienti)⁵.

Al termine dello studio, i pazienti che stavano assumendo fingolimod (0,5 mg o 1,25 mg) hanno continuato il trattamento, mentre quelli originariamente assegnati a interferone beta-1a sono stati randomizzati a fingolimod 0,5 mg o 1,25 mg per un altro anno di trattamento⁶. Dei 1.027 pazienti iniziali, 882 hanno completato i 2 anni previsti. Il passaggio da interferone beta-1a a fingolimod ha comportato un aumento dell'efficacia senza problemi inattesi di sicurezza; i pazienti che hanno continuato il trattamento con fingolimod hanno mantenuto i benefici rilevati nella fase controllata.

Effetti indesiderati

La riduzione, dose-dipendente, della conta leucocitaria che si verifica con fingolimod può aumentare il rischio di infezioni virali gravi. Negli studi clinici, sono stati riportati 2 casi di infezioni mortali (una infezione disseminata da virus della varicella e una encefalite erpetica) in pazienti trattati con fingolimod 1,25 mg e 4 ricoveri ospedalieri per infezioni erpetiche gravi (2 con la dose da 0,5 mg e 2 con quella da 1,25 mg). Inoltre, ci sono state altre 6 infezioni erpetiche legate al trattamento con fingolimod nel follow up dei pazienti che hanno partecipato agli studi. L'incidenza stimata di infezioni erpetiche gravi è di 0,4% con la dose di 1,25 mg e 0,1% con la dose di 0,5 mg^{4,5}. La conta dei linfociti nel sangue periferico si normalizza generalmente entro 1-2 mesi dalla sospensione del farmaco.

Nell'animale, fingolimod ha causato l'insorgenza di linfomi maligni. Negli studi clinici, un paziente è morto

con segni suggestivi di linfoma disseminato, ma non è stato possibile arrivare ad una diagnosi precisa.

I casi di carcinoma a cellule basali sono stati 6 in pazienti trattati con fingolimod 1,25 mg (0,7%) e 3 in quelli trattati con la dose di 0,5 mg (0,3%)^{4,5}.

Negli studi è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della funzione polmonare; la dose di 0,5 mg si è associata ad una diminuzione del volume espiratorio in 1 secondo (FEV1) del 3,1%.

Entro 6 ore dalla somministrazione, fingolimod può causare bradicardia transitoria e ritardi della conduzione atrio-ventricolare, compreso un blocco AV di 1° e 2° grado; i pazienti dovrebbero essere mantenuti sotto osservazione per 6 ore dopo l'assunzione della prima dose. Le recenti segnalazioni di problemi cardiaci e di casi di morte improvvisa entro 24 ore dalla prima dose del fingolimod rilevati negli Stati Uniti hanno indotto l'Agenzia Europea dei Medicinali ad avviare una revisione del profilo beneficio/rischio del farmaco⁷. L'EMA raccomanda di aumentare il livello di attenzione dei pazienti dopo la prima dose: monitoraggio ECG prima del trattamento e durante le prime 6 ore, misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca ogni ora⁷.

L'incidenza di edema maculare rilevato nel corso degli studi con l'esame del fondo oculare è stato dello 0,8% con fingolimod 1,25 mg e 0,2% con la dose di 0,5 mg^{4,5}; l'effetto si è manifestato prevalentemente nei primi 3-4 mesi di terapia e si è risolto entro alcuni mesi dalla sospensione del farmaco.

Un altro evento avverso è consistito nell'aumento degli enzimi epatici: nello studio comparativo, un aumento delle transaminasi 3 volte superiore i limiti di normalità è stato osservato nel 9,7% e nell'8,5% dei pazienti trattati con fingolimod 1,25 mg e 0,5 mg contro il 2,3% di quelli trattati con interferone beta-1a⁵.

Gravidanza

Alla fine di Gennaio 2010, tra le donne trattate con fingolimod ci sono state 30 gravidanze⁸. Tredici hanno partorito e 12 bambini erano normali, mentre uno presentava un difetto scheletrico (una gamba più corta). Ci sono stati anche 5 aborti.

Costo

Il costo di un trattamento annuo con fingolimod alla dose registrata di 0,5 mg è di 38.725 euro.

Fingolimod è il primo farmaco orale registrato nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente. In due studi è risultato superiore al placebo e all'interferone beta-1a nel ridurre la frequenza delle riacutizzazioni. Nei pazienti che non tollerano o hanno una scarsa risposta all'interferone beta o al glatiramer acetato (somministrabili solo per via i.m. o s.c.), fingolimod appare una seconda scelta accettabile. Gli effetti indesiderati sono però importanti (infezioni virali gravi, bradicardia con blocco AV, edema maculare) e richiedono un attento monitoraggio del trattamento. In particolare, le recenti segnalazioni di casi di morte improvvisa avvenute entro 24 ore dalla prima somministrazione impongono di aumentare il livello di attenzione e di mantenere il paziente sotto stretto controllo cardiovascolare dopo la prima dose: ECG prima del trattamento e durante le successive 6 ore, misurazione della pressione arteriosa e frequenza cardiaca ogni ora.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. Assessment Report for Gilenya (Fingolimod). Procedure No. EMEA/H/C/2202. 17 February 2011. www.emea.europa.eu.
2. Chun J and Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33:91-101.
3. Gilenya. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Kappos L et al. A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2010; 362:387-401.
5. Cohen JA et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing

multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2010; 362:402-15.

6. Khatri B et al: Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10:520-9.

7. Comunicato Stampa EMA del 20/01/2012. www.emea.europa.eu.

8. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 22.527. Statistical Reviews. 1 July 2010.35 pages.

Ofatumumab

Arzerra	Glaxo	Indicazioni registrate: Arzerra è indicato nel trattamento della leucemia linfatica cronica refrattaria a fludarabina e alemtuzumab.
3 fiale 100 mg 5 ml	€ 652,51	Dosaggio: la dose raccomandata è di 300 mg per la prima infusione e 2.000 mg per tutte le infusioni successive. Lo schema di trattamento è di 8 infusioni settimanali consecutive, seguite, 4-5 settimane più tardi, da 4 infusioni mensili consecutive.
Prezzo comprensivo sconto obbligatorio 43,85% per le strutture pubbliche	€ 366,38	
10 fiale 100 mg 5 ml	€ 2.411	
Prezzo comprensivo sconto obbligatorio 43,85% per strutture pubbliche	€ 1.211,78	
Conservare in frigorifero (2°C-8°C) Classe H.		

Proprietà farmacologiche

Ofatumumab è un anticorpo anti-CD20 (come il rituximab) registrato dall'Agenzia Europea dei Medicinali nel trattamento dei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica refrattari alla fludarabina e all'alemtuzumab¹. Ofatumumab è un "farmaco orfano", autorizzato con procedura definita "approvazione condizionata", a significare la limitatezza dei dati a disposizione e la necessità per la ditta produttrice a fornire ulteriori prove a dimostrazione della efficacia del farmaco.

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG1) che si lega in modo specifico all'antigene CD20 espresso sui linfociti B maturi e ne causa la lisi attraverso l'attivazione della via del complemento². Trattandosi di una proteina, la via metabolica attesa è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi da parte di enzimi proteolitici ubiquitari².

Efficacia clinica

La leucemia linfatica cronica rappresenta la forma di leucemia più frequente negli adulti: più del 75% dei casi viene diagnosticato dopo i 60 anni. E' caratterizzata da una espansione clonale di linfociti B maturi che interessa i linfonodi e gli altri tessuti linfoidei con progres-

siva infiltrazione del midollo osseo e comparsa di questi elementi cellulari nel sangue periferico. L'evoluzione clinica della malattia è estremamente variabile e negli stadi più avanzati (stadiazione clinica di Binet) l'aspettativa di vita è ridotta³. La progressione verso l'insufficienza midollare si associa ad una sopravvivenza breve. Sebbene la leucemia linfatica cronica abbia un andamento progressivo, alcuni pazienti possono rimanere asintomatici per anni; in questi casi viene generalmente adottata la strategia della vigile attesa ("watchful waiting"). Nei pazienti con sintomi (stanchezza, astenia, anoressia, perdita di peso, febbre, sudorazione notturna), lo scopo usuale del trattamento è palliativo. Il trapianto di midollo osseo rappresenta l'unico trattamento potenzialmente curativo, ma comporta rischi elevati di complicazioni fatali³. Nel trattamento di prima linea viene generalmente impiegata la fludarabina (da sola o associata a ciclofosfamide). Se la terapia fallisce, la prognosi è infausta e la sopravvivenza mediana è di soli 6-9 mesi³. Alemtuzumab e rituximab costituiscono possibili opzioni di seconda linea⁴.

La valutazione dell'efficacia clinica di ofatumumab si basa su una analisi *ad interim* pianificata di uno studio di fase III in corso (la cui conclusione è prevista per marzo 2012), a braccio singolo, non ran-

domizzato, identificato con la sigla Hx-CD20-406, realizzato su 154 pazienti con leucemia linfatica cronica non responsivi a fludarabina e alemtuzumab o non candidabili al trattamento con alemtuzumab per l'infadenopatia massiva (*bulky*)⁴.

L'analisi di efficacia ha riguardato solo 59 pazienti (dei 154 inclusi nello studio) refrattari alla terapia con fludarabina e alemtuzumab; refrattarietà veniva definita come fallimento a raggiungere almeno una risposta parziale al trattamento con fludarabina (≥ 2 cicli) e con alemtuzumab (≥ 12 dosi) o progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultima dose di fludarabina o alemtuzumab. Ofatumumab è stato somministrato mediante 12 infusioni endovenose nell'arco di 6 mesi; dopo una dose iniziale di 300 mg, a distanza di una settimana sono stati utilizzati 2.000 mg/settimana per le 7 settimane successive; dopo 4 settimane 2.000 mg ogni 4 settimane. I 59 pazienti, in prevalenza maschi, avevano una età media di 64 anni, erano in uno stadio intermedio o avanzato di malattia (stadio B o C secondo la classificazione di Binet) e avevano ricevuto in media 5 terapie precedenti, incluso il rituximab (57%). In questi pazienti, il tasso di risposta complessivo (*overall response rate*), che rappresentava la misura di esito principale, è risultato pari al 58%. La durata mediana della risposta è stata di 7,1 mesi; la

sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*) 5,7 mesi e la sopravvivenza globale (*overall survival*) 13,7 mesi.

Nel sottogruppo di pazienti trattati precedentemente con rituximab, il tasso di risposta è stato del 54% (19 su 35); nei pazienti che presentavano anomalie cromosomiche il tasso di risposta è stato del 41% in quelli con delezione 17 p e del 63% in quelli con delezione 11 q. Nei pazienti (n=79) con linfadenopatia *bulky* (così definita se con almeno 1 linfonodo > 5 cm) che non avevano risposto alla fludarabina, il tasso di risposta complessivo è risultato del 47% con una sopravvivenza libera da progressione di 5,9 mesi e una sopravvivenza globale di 15,4 mesi.

Nei pazienti (n=16) intolleranti o non eleggibili al trattamento con fludarabina e/o intolleranti al trattamento con alemtuzumab, il tasso di risposta complessivo è stato del 56%.

Effetti indesiderati

Nello studio clinico, nell'intera popolazione arruolata, si sono verificate reazioni da infusione nel 44% dei pazienti nel giorno della prima somministrazione (300 mg), nel 29% in occasione della seconda somministrazione e meno di frequente durante le infusioni successive². Le reazioni da infusione hanno incluso reazioni anafilattoi-

di, eventi cardiaci, brividi/rigidità, tosse, sindrome da rilascio di citochine, diarrea, dispnea, affaticamento, ipotensione e ipertensione, piressia, dolore, eruzioni cutanee e orticaria².

Un totale di 108 pazienti (70%) ha presentato infezioni batteriche, virali o fungine; in 45 pazienti l'infezione è stata di grado ≥ 3 e in 19 (12%) ha avuto esito fatale². Tra i 108 pazienti con conta dei neutrofili normale al basale, 45 (42%) hanno presentato una neutropenia di grado ≥ 3 e 19 (18%) di grado 4. Ci sono stati, inoltre, 2 casi di ostruzione intestinale.

Durante il trattamento e sino a 30 giorni dall'ultima infusione di ofatumumab, nei 59 pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab si sono registrati 6 decessi: 3 causati da sepsi, 2 da polmonite e uno da sindrome di Richter.

Avvertenze

Da 30 minuti a 2 ore prima dell'infusione di ofatumumab, i pazienti devono essere pre-trattati con un

corticosteroide per via endovenosa (dose equivalente a 100 mg di prednisolone), un antistaminico (dose equivalente a 10 mg di cetirizina) e un analgesico/antipiretico (paracetamolo 1.000 mg). Se la seconda somministrazione viene completata senza una grave reazione avversa al farmaco, nelle successive la dose di corticosteroide può essere diminuita. Il pre-trattamento riduce, ma non elimina il rischio di effetti indesiderati correlati all'infusione.

La velocità iniziale della prima e della seconda infusione deve essere di 12 ml/ora; durante l'infusione, la velocità deve essere raddoppiata ogni 30 minuti sino ad un massimo di 200ml/ora. Se la seconda infusione è stata completata senza gravi reazioni avverse correlate all'infusione, le restanti somministrazioni possono iniziare alla velocità di 25 ml/ora che va raddoppiata ogni 30 minuti sino ad un massimo di 400 ml/ora.

Costo

Il costo di un ciclo completo di trattamento con ofatumumab (12 infusioni) è di 27.246 euro.

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale anti-CD20. Nei pazienti con leucemia linfatica cronica in progressione dopo diverse linee di trattamento (comprendenti fludarabina, alemtuzumab e rituximab) rappresenta un'ultima possibile risorsa terapeutica, gravata però da rischi importanti.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Arzerra (ofatumumab). Procedure No. EMEA/H/C/001131. London, 20 January 2010. www.emea.europa.eu.
2. Arzerra. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Chronic lymphocytic leukaemia. Martindale The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com.

4. Parikh SA et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab, ad rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118:2062-8.
5. Wierda WG et al. Ofatumumab as single agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:1749-55.

Roflumilast

<p>Daxas</p> <p>30 compresse 500 mg</p> <p>Classe A. PT/PHT. Prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (pneumologo, geriatra, internista, allergologo). E' inserito nel Registro AIFA dei farmaci per malattie respiratorie. La prima prescrizione è vincolata ad un Piano Terapeutico di 3 mesi, la successiva ad un Piano Terapeutico di 9 mesi</p>	<p>Nycomed GmbH</p> <p>€ 62,56</p>	<p>Indicazioni registrate: Terapia di mantenimento nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (BPCO) (FEV₁ post-broncodilatatore meno del 50% del teorico) associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con una storia di esacerbazioni frequenti come aggiunta al trattamento broncodilatatore.</p> <p>Dosaggio: la dose raccomandata è una compressa da 500 mg al giorno. Potrebbe richiedere di essere assunto per diverse settimane per raggiungere il suo effetto.</p>
--	---	---

Proprietà farmacologiche

Roflumilast è il primo antinfiammatorio non steroideo registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) grave con bronchite cronica e frequenti riacutizzazioni¹. Nel 2010, il Comitato consultivo della FDA americana, il Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, ha espresso parere negativo nei confronti della richiesta di approvazione del farmaco giudicato "di efficacia modesta, con benefici scarsi, profilo beneficio/rischio sfavorevole e dalla collocazione terapeutica incerta"². Roflumilast inibisce selettivamente la fosfodiesterasi-4 (PDE4), l'enzima che catalizza il metabolismo dell'adenosin monofosfato ciclico (cAMP) presente nelle cellule strutturali e infiammatorie, importanti per la patogenesi della BPCO³. Il blocco della PDE4 indotto dal farmaco fa aumentare i livelli intracellulari di cAMP e mitiga, in modelli sperimentali, le varie disfunzioni (es. dei leucociti, delle cellule muscolari lisce, delle cellule endoteliali) correlate alla BPCO³. Anche la teofillina inibisce la PDE4 e possiede attività antinfiammatoria, ma non si sa come si rapporti col roflumilast nella pratica clinica. Ben assorbito dopo somministrazione orale, roflumilast raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime dopo circa un'ora, mentre il suo metabolita N-ossido (principale responsabile *in vivo* dell'azione inibitoria sulla PDE4) raggiunge i livelli di picco dopo circa 8 ore³. La metabolizzazione avviene attraverso

reazioni di Fase I (microsomi epatici CYP1A2 e 3A4) e di Fase II (coniugazione). Roflumilast N-ossido è il principale metabolita. L'emivita del farmaco e del suo metabolita N-ossido sono rispettivamente di 17 e 30 ore³. L'eliminazione di roflumilast e di roflumilast N-ossido avviene prevalentemente con le urine (70%) e in parte con le feci (20%) sotto forma di metaboliti inattivi.

Efficacia clinica

La BPCO è una malattia infiammatoria cronica, caratterizzata da una ostruzione delle vie respiratorie usualmente progressiva e non completamente reversibile⁴. All'ostruzione del flusso aereo contribuiscono alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari e del parenchima polmonare (enfisema). L'ostruzione è confermata dalla spirometria che indica un rapporto tra FEV₁ (volume espiratorio massimo in 1 secondo) e FVC (capacità vitale forzata) inferiore a 70%⁴. La gravità della BPCO viene stabilita confrontando il FEV₁ con lo standard teorico (calcolato sulla base del peso, del sesso e dell'età): un FEV₁ ≥80% indica una malattia lieve (stadio I); tra il 50% e il 79% una malattia moderata (stadio II); tra il 30% e il 49% una malattia grave (stadio III); <30% una malattia molto grave (stadio IV)⁴. Gli studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, che hanno valutato l'efficacia di roflumilast in pazienti con BPCO da moderata a grave sono 6^{1,5,9-10}. Tutti gli studi hanno utilizzato come misura di esito principale il miglioramento della funzionalità polmonare, misu-

rato in termini di aumento del FEV₁ prima dell'utilizzo di un broncodilatatore e la riduzione delle riacutizzazioni della malattia.

I due studi principali, dal disegno sperimentale identico, sono stati analizzati e pubblicati insieme⁵. Complessivamente, 3.091 pazienti con BPCO grave (FEV₁ < 50% del teorico) associata a bronchite cronica, con almeno una riacutizzazione nell'anno precedente e con sintomi documentati da un punteggio di tosse ed espettorato sono stati trattati con roflumilast (500 mg al giorno) o con placebo per un anno⁵. Durante gli studi, il 50% dei pazienti ha continuato ad utilizzare beta-agonisti a lunga durata d'azione, il 31% anticolinergici a breve durata d'azione e il 99% dei pazienti è ricorso a beta₂-agonisti a breve durata d'azione al bisogno. L'impiego di corticosteroidi inalatori e teofillina non era consentito. Dopo 54 settimane, il FEV₁ medio pre-broncodilatatore è aumentato di 40 ml nel gruppo roflumilast ed è diminuito di 9 ml nel gruppo placebo. La differenza a favore di roflumilast è risultata statisticamente significativa, ma clinicamente irrilevante: il miglioramento minimo di FEV₁ considerato importante dal punto di vista clinico è infatti di 100 ml⁶⁻⁸. Il tasso (per paziente per anno) delle riacutizzazioni moderate (richiedenti corticosteroidi orali o parenterali) e delle riacutizzazioni gravi (risultanti in ospedalizzazione e/o morte) è stato più basso con roflumilast, 1,14 contro 1,37 con placebo, corrispondente ad una riduzione del rischio relativo del 17%. Il numero dei decessi per qualsiasi causa è stato lo stesso nei pazienti trattati con roflumilast

e in quelli trattati con placebo: 42 in ciascun gruppo. Gli effetti sono stati simili, indipendentemente dal trattamento con i farmaci permessi durante lo studio.

Altri due studi, aventi la medesima impostazione, hanno arruolato un totale di 2.690 pazienti con BPCO grave ($FEV_1 < 50\%$ del teorico) senza una storia di bronchiti croniche e riacutizzazioni della malattia^{1,9}. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere roflumilast (500 mg al giorno) o placebo per 1 anno. Durante gli studi era permesso l'uso di corticosteroidi inalatori (utilizzati dal 61% dei pazienti), mentre era vietato l'uso di beta-agonisti a lunga durata d'azione e di teofillina¹. Roflumilast ha migliorato il FEV_1 pre-broncodilatatore di 51 ml rispetto al placebo (un valore sempre al di sotto della significatività clinica), ma non ha ridotto il numero delle riacutizzazioni.

In altri due studi randomizzati, della durata di 6 mesi, condotti in pazienti con BPCO da moderata a grave (FEV_1 dal 40% al 70% del teorico), roflumilast (500 mg/die) e placebo sono stati aggiunti al trattamento continuativo con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, salmeterolo in uno studio (933 pazienti) e tiotropio nell'altro (743 pazienti)¹⁰. Oltre a salmeterolo e tiotropio, durante gli studi non erano permessi altri farmaci inalatori. Nei pazienti trattati con l'associazione roflumilast+salmeterolo, il FEV_1 è aumentato di 49 ml rispetto ai pazienti trattati col solo salmeterolo, mentre nel gruppo roflumilast+tiotropio, l'incremento medio del FEV_1 rispetto alla monoterapia con tiotropio è stato di 80 ml¹⁰. I diversi criteri di inclusione -nello studio con tiotropio, i pazienti dovevano presentare tosse ed espettorato cronici e usare frequentemente beta₂-agonisti a breve durata d'azione (più di 28 puffi a settimana)- non consentono di confrontare l'efficacia e la sicurezza relativa delle due combinazioni. Non

sono emerse differenze significative tra roflumilast e placebo nella incidenza delle riacutizzazioni della malattia (end point secondario)¹⁰.

Effetti indesiderati

Negli studi clinici, escludendo le affezioni respiratorie che hanno interessato più del 50% dei pazienti di ciascun gruppo, a manifestare un effetto indesiderato è stato il 16% circa dei pazienti trattati con roflumilast contro il 5% di quelli trattati con placebo^{1,3}. Gli eventi avversi più frequenti sono stati a carico dell'apparato gastrointestinale (soprattutto diarrea, nausea e dolori addominali), diminuzione dell'appetito e perdita di peso (mediamente 2 kg), cefalea³. Altri eventi avversi meno comuni (incidenza <1%) sono stati ipersensibilità, rash cutanei, tremori, vertigini, capogiri, palpitazioni, vomito, reflusso gastroesofageo, dispepsia, spasmi muscolari e debolezza, malessere, astenia, stanchezza. I casi gravi di fibrillazione atriale, pur se rari, hanno avuto una incidenza più che doppia nei pazienti trattati con roflumilast rispetto a quelli trattati con placebo. Con roflumilast si è osservata una incidenza doppia anche di disturbi psichiatrici, in particolare insonnia, ansia, nervosismo e depressione; sono stati inoltre riportati casi di pensiero e comportamento suicidario (incluso il suicidio portato a termine) contro nessuno nel gruppo placebo^{1,3}. Un altro aspetto da indagare, pre-

visto dal Risk Management Plan dell'EMA, è il rischio oncologico¹. Negli studi clinici, l'incidenza complessiva di cancro è risultata simile a quella del placebo, ma nei pazienti trattati con roflumilast vi sono stati più casi di cancro del polmone, della prostata e coloretale².

Controindicazioni

Roflumilast è controindicato in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (classe B o C Child-Pugh). La scheda tecnica sconsiglia inoltre di impiegarlo in pazienti con storia di depressione associata ad ideazione o comportamento suicidario³.

Interazioni

La somministrazione contemporanea di farmaci potenti induttori del citocromo P450 (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina) può ridurre l'efficacia terapeutica di roflumilast².

Costo

Un anno di trattamento con roflumilast alla dose di 500 mg al giorno ha un costo di 761 euro. Un analogo trattamento con salmeterolo (50 mcg per 2/die) ha un costo di 407 euro, con tiotropio (18 mcg/die) di 618 euro.

Roflumilast è il primo inibitore selettivo della fosfodiesterasi-4 proposto come terapia di mantenimento orale nei pazienti con BPCO grave che già utilizzano un broncodilatatore a lunga durata d'azione. Negli studi, roflumilast ha prodotto un miglioramento della funzionalità polmonare statisticamente significativo, ma clinicamente irrilevante, e un effetto variabile sulle riacutizzazioni della malattia. Il farmaco causa perdita di peso e disturbi psichiatrici anche gravi. L'efficacia modesta e il profilo di sicurezza incerto non consentono di prefigurare al momento un possibile ruolo nella terapia della BPCO.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report. *Daxas* (roflumilast). Procedure No. EMEA/H/C/001179. 22 April 2010.
2. Food and Drug Administration, 2010. Summary minutes of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC). www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM212109.pdf.
3. *Daxas*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Progetto mondiale BPCO 2011. www.goldcopd.it.
5. Calverley PM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374:685-94.
6. Donhue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2005; 2:111-24.

7. Jones PW et al. Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir Res* 2011; 12:1561.
8. Chong J et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; May 11;(5): CD002309.
9. Calverley PM et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:154-61.
10. Fabbri LM et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374:695-703.

Ticagrelor

<p>Brilique</p> <p>56 compresse rivestite 90 mg</p> <p>Continuità terapeutica Ospedale-Territorio con Diagnosi e Piano Terapeutico.</p> <p>Monitoraggio Intensivo.</p>	<p>Astra Zeneca</p> <p>€ 68,04 prezzo ex factory</p>	<p>Indicazioni registrate: In co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con <i>Sindrome Coronarica Acuta [angina instabile, infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (NSTEMI) o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI), compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o a impianto di by-pass aorto-coronarico (CABG)]</i>.</p> <p>Dosaggio: una dose singola da carico da 180 mg e successivamente 90 mg due volte al giorno.</p>
---	---	--

Proprietà farmacologiche

Ticagrelor è un nuovo antiaggregante piastrinico registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta in associazione con aspirina¹.

Ticagrelor appartiene alla classe delle ciclopentiltriazolopirimidine e ha una struttura chimica simile a quella dell'adenosina. Clopidogrel, prasugrel e ticlopidina appartengono invece alla classe delle tienopiridine. Come le tienopiridine, il ticagrelor blocca i recettori P2Y₁₂ dell'adenosina difosfato (ADP) prevenendo l'attivazione e l'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP². A differenza del clopidogrel e del prasugrel, che sono pro-farmaci e devono essere convertiti nei metaboliti attivi, il ticagrelor non richiede l'attivazione metabolica e *in vitro* il suo effetto antiaggregante è reversibile e sembra più rapido di quello del clopidogrel.

Dopo somministrazione orale, il farmaco viene assorbito rapidamente e raggiunge le concentrazioni ematiche massime in circa 1,5 ore². Fortemente legato alle proteine plasmatiche, viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato prevalentemente con le feci. L'emivita del ticagrelor e del principale metabolita attivo è di 7-8,5 ore².

Efficacia clinica

Il termine Sindrome Coronarica Acuta (SCA) si riferisce a tre condizioni derivanti da una ischemia miocardica che comprendono l'angina instabile e l'infarto miocardico con o senza elevazione del tratto ST all'ECC (rispettivamente STEMI e NSTEMI). Si verifica in seguito alla rottura di una placca ateromica in un paziente con malattia coronarica. La rottura della placca è accompagnata da attivazione e aggregazione piastrinica e da trombosi, che hanno come conseguenza un ridotto rifornimento di ossigeno al tessuto miocardico. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta si può ripristinare un adeguato flusso ematico al muscolo cardiaco con un'angioplastica coronarica (PCI) con o senza inserimento di uno stent, con la trombolisi farmacologica o con un by-pass aorto-coronarico (CABG). La scelta della strategia dipende dalle caratteristiche del paziente (es. rischio emorragico, età) e dal tempo intercorso prima dell'inizio del trattamento³. Il trattamento di prima scelta durante le prime 12 ore dopo un infarto miocardico con elevazione del tratto ST è l'angioplastica; un'altra opzione è rappresentata dall'uso di un trombolitico per via endovenosa. Il by-pass aorto-coronarico è un inter-

vento più duraturo ed efficace, ma più oneroso. In caso di angina instabile o di infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST, l'angioplastica andrebbe prevista subito se c'è il rischio di progressione verso l'infarto miocardico³. Durante la fase acuta, la terapia antitrombotica consiste nell'uso di eparina e di aspirina, somministrate quanto prima possibile. L'aspirina viene poi proseguita nella prevenzione secondaria a lungo termine ad una dose compresa tra 75 e 325 mg al giorno³. L'aggiunta di clopidogrel all'aspirina comporta un beneficio clinico solo nei pazienti sottoposti ad angioplastica con inserimento di uno stent. Il clopidogrel viene somministrato per 4 settimane in caso di applicazione di stent metallico e per 1 anno se lo stent è medicato. Il prasugrel (anch'esso per la durata di 12 mesi) rappresenta una alternativa al clopidogrel nei pazienti con infarto STEMI che necessitano di un'angioplastica immediata.

Il principale effetto indesiderato della terapia antiaggregante è il sanguinamento. L'aspirina aumenta il rischio di emorragie extracraniche maggiori non fatali (odds ratio 1,6; 95% IC 1,4-1,8)⁴. L'associazione tra aspirina e clopidogrel aumenta l'incidenza di sanguinamenti maggiori dell'1% durante un periodo di trattamento di 12 mesi (3,7% vs 2,7%; rischio relativo 1,38, 95% IC

1,13-1,67; NNH 100)⁵. Rispetto al clopidogrel, il prasugrel aumenta il rischio di sanguinamenti maggiori nell'arco di 14,5 mesi di trattamento (hazard ratio 1,32; 95% IC 1,03-1,68), comprese le emorragie fatali (0,4% vs 0,1%, NNH 333) e a rischio della vita (1,4% vs 0,9%, NNH 200)⁶. Sia il clopidogrel che il prasugrel inibiscono in modo irreversibile l'aggregazione piastrinica e in previsione di un by-pass aorto-coronarico o un altro tipo di intervento chirurgico devono essere sospesi 5-7 giorni prima.

In uno studio che ha confrontato due dosi di ticagrelor (90 mg e 180 mg 2 volte al giorno) col clopidogrel (75 mg al giorno dopo una dose di carico di 300 mg) in 990 pazienti con infarto miocardico NSTEMI, dopo 12 settimane di trattamento non è emersa alcuna differenza significativa nella incidenza di sanguinamenti maggiori o minori (la misura di esito primaria)⁷.

La valutazione clinica del ticagrelor, associato all'aspirina, nelle sindromi coronariche acute deriva essenzialmente da un grande studio randomizzato di confronto col clopidogrel, lo studio PLATO (Platelet inhibition and patients Outcomes)⁸. Lo studio ha incluso 18.624 pazienti ospedalizzati entro 24 ore dalla comparsa di sintomi suggestivi di una sindrome coronarica acuta. Nel 17% dei casi la diagnosi era di angina instabile; nel 43% di infarto NSTEMI e nel 38% di infarto STEMI. Il 64% dei pazienti è stato sottoposto ad angioplastica, il 10% a by-pass aorto-coronarico, i restanti sono stati trattati solo farmacologicamente. Nel corso dell'angioplastica, nel 61% dei pazienti è stato applicato uno stent (gli stent metallici sono risultati doppi di quelli medicati). C'è stata una randomizzazione stratificata nei pazienti sottoposti a terapia invasiva (angioplastica e by-pass) e in quelli trattati solo con farmaci. I pazienti sono stati trattati in doppio cieco con ticagrelor (dose di attacco di 180 mg, seguita da 90 mg due volte al giorno) o con clopidogrel (75 mg al giorno dopo una dose di carico di 300 mg se non erano stati trattati con clopidogrel o ticlopidina nei 5 giorni precedenti) per 12 mesi. Un quarto circa dei pazienti di ciascun gruppo è stato trattato anche con un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa. L'aspirina è stata somministrata

ad una dose da 75 a 325 mg per via orale o 250-500 mg per via endovenosa il giorno prima dell'angioplastica, successivamente alla dose di 75-100 mg al giorno. La durata prevista del trattamento era di 12 mesi, ma al raggiungimento di 1.780 end point primari, era consentita la possibilità di abbandonare lo studio alle visite programmate a 6 o 9 mesi. Il trattamento è durato almeno 277 giorni (circa 9 mesi) nella metà dei pazienti. Il ticagrelor è risultato superiore al clopidogrel nella prevenzione dell'end point composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus. La differenza statisticamente significativa nel gruppo ticagrelor (9,8% vs 11,7%) era dovuta alla minore incidenza di morte cardiovascolare (4,0% vs 5,1%) e infarto miocardico (5,8% vs 6,9%); l'incidenza di ictus, pur non raggiungendo la significatività statistica, è stata più alta nel gruppo ticagrelor (1,5% vs 1,3%)⁸. La superiorità del ticagrelor si è evidenziata a partire dal 30° giorno di trattamento ed è progressivamente aumentata con la prosecuzione dello studio. Nei pazienti sottoposti ad angioplastica, il ticagrelor non si è dimostrato più efficace del clopidogrel nel ridurre la mortalità¹, ma le trombosi dello stent sono state meno frequenti (2,9% vs 3,8%).

Sull'end point primario sono state effettuate 33 analisi retrospettive per sottogruppi (31 delle quali pianificate) basate su caratteristiche comprendenti peso, sesso, anamnesi di diabete, TIA o ictus, rivascolarizzazione, terapie concomitanti (eparine, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, PPI), diagnosi finale dell'evento (angina instabile, STEMI, NSTEMI) e percorso di trattamento assegnato alla randomizzazione (invasivo o medico). L'effetto del ticagrelor risulta coerente nei vari sottogruppi (anche se non in tutti è stata raggiunta la significatività statistica): nei pazienti con trattamento invasivo assegnato al momento della randomizzazione (9,0% vs 10,7%)⁹; nei pazienti con infarto STEMI e angioplastica primaria programmata (9,4% vs 10,8%)¹⁰; nei diabetici (hazard ratio 0,88)¹¹ e nei pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min. (17,3% vs 22,0%)¹².

Da una analisi è emersa una relazione fra il trattamento e la regione geografica: il ticagrelor è risultato

meno efficace del clopidogrel nei pazienti arruolati nel Nord America (il 10% circa della popolazione globale dello studio)^{1,2}. Secondo la ditta produttrice, questa differenza significativa potrebbe essere dovuta alle dosi di aspirina più alte usate nei pazienti sottoposti ad angioplastica con applicazione di stent (325 mg per 6 mesi anziché 75-100 mg)⁸. Una delle analisi ha infatti indicato come l'efficacia di ticagrelor venga ridotta da dosi crescenti di aspirina. Il Riassunto delle Caratteristiche del farmaco sostiene che la dose di mantenimento di aspirina deve essere compresa tra 75 e 150 mg al giorno², ma in una sua allerta recente, la FDA americana raccomanda di non superare i 100 mg al giorno¹³.

Effetti indesiderati

Il problema di sicurezza più importante correlato ad un trattamento antiaggregante è il *sanguinamento*. Nello studio PLATO, sebbene non vi siano state differenze significative nella incidenza di sanguinamenti maggiori tra i due gruppi secondo i criteri adottati nello studio (11,6% con ticagrelor vs 11,2% con clopidogrel) e secondo la classificazione TIMI (7,9% vs 7,7%), ticagrelor si è associato ad un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori non correlati alla procedura di by-pass aorto-coronarico (4,5% vs 3,8%, hazard ratio 1,19, 95% IC 1,02-1,38; NNH 143) e più in generale a sanguinamenti che hanno richiesto una supervisione medica, cioè sanguinamenti maggiori e minori secondo i criteri adottati nello studio⁸. Con ticagrelor si è verificato un numero maggiore di sanguinamenti intracranici non procedurali (27 pari allo 0,3%) rispetto a quanto osservato con clopidogrel (14 pari allo 0,2%), di cui 11 (vs 1 con clopidogrel) hanno avuto esito mortale. Non ci sono state differenze nei sanguinamenti fatali globali (0,3% in entrambi i gruppi). Nei pazienti sottoposti a by-pass, l'incidenza di morte (0,8%) e di sanguinamenti maggiori (8%) è stata simile tra i due gruppi¹, ma, contrariamente a quanto ci si poteva attendere dai dati sperimentali, il rischio emorragico è risultato aumentato quando il ticagrelor è stato interrotto meno di 4 giorni prima

della procedura¹. La scheda tecnica (RCP) raccomanda di sospendere il ticagrelor 7 giorni prima di un intervento chirurgico elettivo se non è richiesto un effetto antiaggregante piastrinico (così come avviene col clopidogrel)².

Nei pazienti trattati con ticagrelor, la *dispnea* ha avuto una incidenza significativamente più alta rispetto a quelli trattati con clopidogrel (13,8% vs 7,8%); il tasso di drop out legato alla dispnea è stato 0,9% con ticagrelor e 0,1% con clopidogrel⁸. In genere i sintomi di dispnea si sono manifestati come singoli episodi durante il primo mese di trattamento in pazienti anziani, in pazienti con storia di asma, BPCO o insufficienza cardiaca.

Ticagrelor si è anche associato più frequentemente con un innalzamento significativo (> 50%) della *creatinina* sierica rispetto al clopidogrel: 8,3% vs 6,7%⁸. Gli aumenti della creatinina sono stati osservati soprattutto nei pazienti di età superiore ai 75 anni (15% circa della popolazione arruolata), nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale al basale e nei pazienti in trattamento concomitante con inibitori dell'angiotensina II.

Le concentrazioni sieriche di acido urico sono aumentate oltre il limite di normalità nel 22% dei pazienti trattati con ticagrelor rispetto al 13% dei pazienti che assumevano clopidogrel. Gli eventi avversi legati all'*iperuricemia* (es. artrite gotosa) sono stati riportati nello 0,5% per ticagrelor verso lo 0,2% per clopidogrel¹.

Durante lo studio PLATO è stato

eseguito un monitoraggio Holter in quasi 3.000 pazienti con lo scopo di rilevare l'insorgenza di *pause ventricolari* ≥ 3 secondi. Un numero significativamente maggiore di pazienti del gruppo ticagrelor ha avuto pause ventricolari rispetto al gruppo clopidogrel al termine della prima settimana di trattamento (5,8% vs 3,6%), ma non dopo un mese (2,2% vs 1,6%)². L'osservazione di pause ventricolari in un precedente studio di definizione della dose aveva portato ad escludere dal PLATO i pazienti ad aumentato rischio di bradicardia (es. pazienti con sindrome del nodo del seno, con blocco AV di 2° o 3° grado o sincope correlata a bradicardia).

Interazioni

Il ticagrelor è un substrato del CYP3A4 e la co-somministrazione di ticagrelor con forti inibitori dell'enzima (es. ketoconazolo, claritromicina, ritonavir e atazanavir)

è controindicata². Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto consiglia anche l'uso concomitante di ticagrelor con forti induttori del CYP3A4 (come rifampicina, fenitoina e carbamazepina) e con simvastatina e lovastatina a dosi di superiori a 40 mg al giorno².

Lo stesso RCP raccomanda di usare cautela nell'impiegare ticagrelor insieme ad altri farmaci che inducono bradicardia (es. beta bloccanti e calcio antagonisti non diidropiridini)².

Costo

Il trattamento con ticagrelor (180 mg come dose di carico, poi 90 mg due volte al giorno) ha un costo annuo di 885 euro. Un analogo trattamento con prasugrel (60 mg come dose di carico, poi 10 mg al giorno) ha un costo di 630 euro, con clopidogrel (300 mg come dose di carico, poi 75 mg al giorno) 210 euro.

Il ticagrelor è un nuovo antiaggregante piastrinico indicato nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta. I dati, provenienti da un unico studio di ampie dimensioni, indicano che il farmaco, associato all'aspirina, può ridurre l'incidenza di morte per cause cardiovascolari e infarto miocardico in misura superiore al clopidogrel. Questo vantaggio viene però annullato dalla maggiore propensione a causare sanguinamenti che richiedono un intervento medico (a fronte di una analoga incidenza di sanguinamenti maggiori o fatali) e da effetti indesiderati, in particolare dispnea, iperuricemia e pause ventricolari, che lo rendono poco proponibile in molte categorie di pazienti (es. quelli con BPCO o asma, con iperuricemia, a rischio di bradicardia). Ticagrelor sembra offrire alcuni benefici rispetto al clopidogrel, ma richiede due somministrazioni giornaliere, ha un costo molto più alto e deve essere tassativamente abbinato ad una dose di aspirina non superiore a 100 mg (pena riduzione della sua efficacia).

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for *Brilique* (ticagrelor). Procedure No. EMEA/H/C/1241 del 3/12/2010. www.ema.europa.eu.
2. *Brilique*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. "Myocardial infarction" and Angina pectoris" in "Martindale The Complete Drug Reference". The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
5. Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
6. Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15.
7. Cannon CP et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll*

Cardiol 2007; 50:1844-51.

8. Wallentin L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.

9. Cannon CP et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375:283-93.

10. Steg PG et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122:2131-41.

11. James S et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31:3006-16.

12. James S et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122:1056-67.

13. Ticagrelor. FDA black box warning, 2011.

Nanotecnologie e nanofarmaci: cosa sono?

Per nanotecnologie si intendono la progettazione, caratterizzazione, produzione e l'utilizzo di materiali, strutture, dispositivi e sistemi di controllo in scala nanometrica (da 1 a 100 nm). Le nanotecnologie hanno già un ampio ventaglio di applicazioni in moltissimi campi, dai trasporti all'elettronica all'industria chimica e soprattutto biotecnologica.

a cura della Redazione

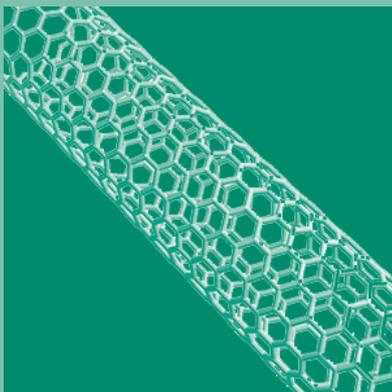
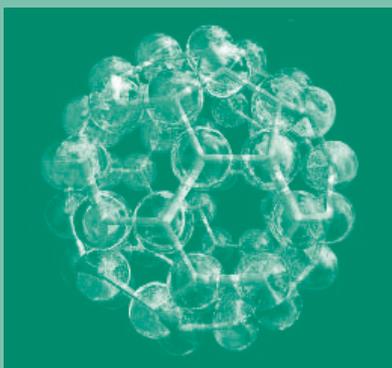
Le nanoparticelle hanno una dimensione simile a quella delle molecole e dei sistemi biologici e le loro proprietà chimiche, fisiche, elettriche e biologiche possono essere sfruttate in medicina. L'applicazione delle nanotecnologie in campo farmaceutico ha lo scopo soprattutto di creare farmaci con particolari sistemi di delivery che ne migliorino la farmacocinetica ed in alcuni casi l'efficacia o la sicurezza. Oltre che come vettori trovano impiego anche nella diagnostica per immagini per lo più in ambito oncologico. A seconda della loro dimensione, sono in grado di superare barriere e penetrare diverse strutture biologiche; ad esempio se hanno dimensioni inferiori a 40 nm riescono ad entrare nel nucleo, se sono < 35 nm possono penetrare anche la barriera emato-encefalica. I nanomateriali vengono ricoperti in superficie con polimeri o molecole "bioriconoscibili" che ne migliorano la biocompatibilità o la selettività d'azione su determinati target biologici. Inoltre hanno un rapporto superficie/volume maggiore di diversi ordini di grandezza rispetto a particelle più grandi: possono quindi es-

sere utilizzate come carrier, trasportando un grande numero di molecole di farmaco nei tessuti bersaglio, dove il farmaco viene liberato una volta che il trasportatore si degrada.

Alla notevole innovazione tecnologica corrisponde sempre un reale vantaggio clinico?

Farmaci veicolati da nanoparticelle sono in commercio in Europa da circa 20 anni, come le formulazioni liposomiali (es. *Ambisome*, *Visudyne*, *Epaxal*, *Myocet*) e quelle pegilate (es. *Pegintron*, *Somavert*, *Pegasys*, *Cimzia* ecc).

Si tratta di una ricerca in continua espansione: molte altre nuove nanoparticelle sono allo studio a vari stadi di sviluppo in vista del loro potenziale uso in ambito medico. Fra queste, vi sono ad esempio i *nanotubi di carbonio*, strutture tubulari costituite da una serie di anelli esagonali di atomi di carbonio condensati tra loro e arrotolati a formare un tubo che può rivestire e trasportare il farmaco oppure le molecole di fullerene (*buckyball*), costituite interamente di carbonio che hanno



Area Farmacia

una forma simile a una sfera cava (vedi immagine).

Accanto a reali esigenze di miglioramento delle caratteristiche farmacodinamiche/farmacocinetiche dei principi attivi, tuttavia, a volte queste innovazioni appaiono sollecitate anche da esigenze di marketing: nuove formulazioni infatti possono consentire di estendere la proprietà brevettuale di alcuni principi attivi giunti a scadenza, senza necessariamente offrire vantaggi clinici rispetto al farmaco originale.

Vediamo l'uno e l'altro esempio.

Amfotericina B liposomiale

L'amfotericina B è un antifungino impiegato per via endovenosa in caso di infezioni micotiche gravi e/o profonde. È caratterizzata da un basso indice terapeutico e causa frequentemente gravi effetti avversi, soprattutto a livello renale. Da circa 10 anni è disponibile una formulazione liposomiale (*Ambisome*), in cui il principio attivo è incorporato in liposomi di diametro di 55-75 nm composti di fosfatidilcolina, disterilfosfatidilglicerolo e colesterolo. A fronte di una efficacia simile, l'amfotericina B liposomiale presenta meno effetti indesiderati, in particolare renali, rispetto all'amfotericina B convenzionale e può quindi essere utile nei pazienti con insufficienza renale, nei quali la nefrotossicità preclude l'impiego dell'amfotericina B a dosi efficaci.

Paclitaxel-albumina

Il paclitaxel è un farmaco antitumorale della famiglia dei taxani impiegato nella terapia del tumore al seno metastatizzato. La formulazione convenzionale per infusione endovenosa contiene Cremophor, un solvente oleoso che serve ad aumentare la solubilità del principio attivo, ma che può causare reazioni di ipersensibilità. In commercio è disponibile una formulazione di nanoparticelle di paclitaxel legate dall'albumina (*Abraxane*), che non contiene Cremophor, ha un tempo di infusione più breve e non richiede la premedicazione

con corticosteroidi o antiistaminici. Rispetto alla formulazione tradizionale di paclitaxel ha dimostrato (in uno studio di non inferiorità) una durata mediana di sopravvivenza sovrapponibile; a fronte di una minore frequenza di neutropenia, tuttavia, paclitaxel-albumina ha portato con maggiore frequenza all'interruzione del trattamento o alla necessità di somministrare dosi ridotte a causa della comparsa di neuropatia periferica. Dopo la commercializzazione inoltre sono state segnalati casi di paralisi dei nervi cranici e delle corde vocali. Nel complesso, perciò, a fronte di nessun beneficio aggiuntivo dimostrato in termini di efficacia, il paclitaxel-albumina non offre neppure vantaggi in termini di tollerabilità rispetto alla formulazione classica.

Aree di incertezza

Le inusuali proprietà delle nanoparticelle potrebbero portare ad effetti inattesi: ad esempio l'interazione con le strutture biologiche del sistema immuni-

tario potrebbe portare ad effetti tossici ed alcune nanoparticelle potrebbero non essere biodegradabili e la loro persistenza nell'organismo o nell'ambiente potrebbe creare problemi.

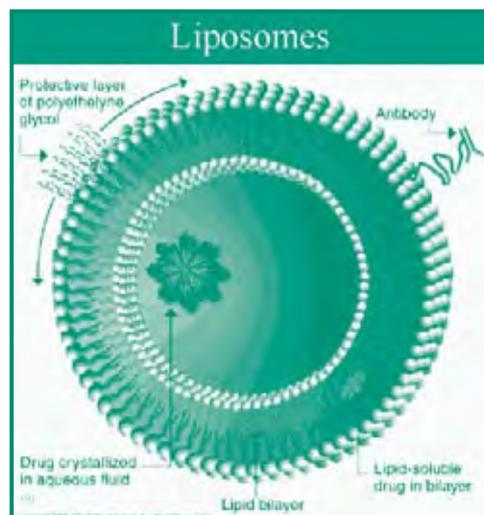
Al momento manca inoltre una regolamentazione specifica dei farmaci che usano nanotecnologie: l'autorizzazione alla immissione in commercio viene concessa in base alla normativa vigente. In considerazione dei particolari meccanismi di azione e della potenziale tossicità, è auspicabile un'adeguata valutazione e vigilanza di qualità, efficacia e sicurezza, tramite standard e richieste aggiuntive e specifiche.

Bibliografia di riferimento

- Kim B Y S et al. Nanomedicine NEJM 2010; 363:2434-43.
- Nanomedicines-what are they? DTB 2011; 49:58-60.
- Amphotericine B liposomiale-Ambisome. Nouvelles indications, un progrès pour des infections graves. Rev Prescrire 2002; 22:262-65.
- Paclitaxel lié à l'albumine-Abraxane. Cancers du sein métastatisés: pas de progrès. Rev Prescrire 2008; 28:650.

I liposomi sono vescicole sferiche (di diametro variabile da 20 nm a diversi μm) costituite da uno o più doppi strati lipidici concentrici separati da compartimenti acquosi. Scoperti negli anni '60, rappresentano uno dei sistemi maggiormente studiati e impiegati come veicoli per farmaci o altre sostanze in virtù dei loro semplici metodi di preparazione, della loro versatilità e della loro biocompatibilità, dato che nella maggior parte dei casi la composizione è molto simile a quella delle membrane cellulari (generalmente fosfolipidi e steroli). I farmaci possono essere incorporati nella fase acquosa o lipidica del liposoma per modificarne le proprietà, ad esempio per aumentare la solubilità o ridurre la tossicità.

Formulazioni pegilate sono invece quelle in cui il farmaco (generalmente una proteina), o anche il liposoma che lo trasporta, è rivestito di catene di polietilenglicole (PEG) covalentemente legate. La coniugazione con molecole di PEG induce una forte riduzione dell'immunogenicità ed un prolungamento dell'emivita del principio attivo.



Glicoproteina-P: perché è importante?

Leggo frequentemente nelle schede tecniche di alcune specialità di una proteina di trasporto, chiamata glicoproteina-P, coinvolta nella cinetica e citata soprattutto in relazione alle interazioni tra i farmaci. A cosa serve? Perché è importante?

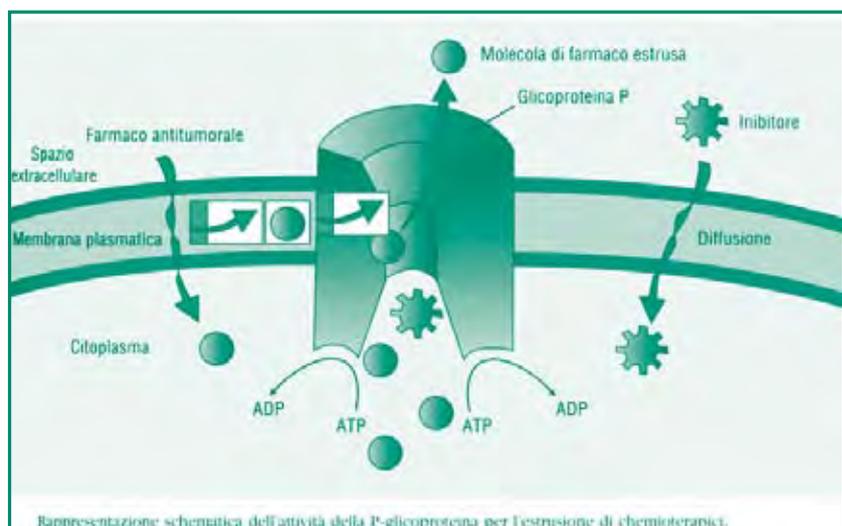
a cura della Redazione

La glicoproteina-P, anche nota come ABCB1, è il componente meglio conosciuto di una famiglia di proteine di trasporto, chiamate ABC, che impiegano l'energia derivante dall'idrolisi dell'ATP per trasportare molecole attraverso la membrana cellulare. La glicoproteina-P trasporta le molecole all'esterno della cellula ed è pertanto classificata come una *pompa di efflusso*.

L'interesse nei confronti di questa proteina è iniziato quando si è intuito che la sua iperespressione nelle cellule tumorali causava una forma di resistenza multipla ad alcuni tipi di chemioterapici (es. paclitaxel).

Oggi è accertato che questa proteina sia espressa anche in molti tessuti normali e che l'espressione costitutiva della glicoproteina-P sia, al pari degli enzimi metabolizzanti, un importante meccanismo protettivo contro la potenziale tossicità di sostanze esogene, farmaci inclusi. In base alla sua localizzazione anatomica, si possono identificare 3 funzioni:

1. *limitazione dell'assorbimento del farmaco*: espulsione del farmaco, appena assorbito dagli enterociti (cellule della parete intestinale), nel lume intestinale ed eliminazione con le feci.



Area Farmacia

2. *eliminazione attiva del farmaco*: a) trasferimento del farmaco dalle cellule del tubulo prossimale al lume tubulare ed eliminazione del farmaco con le urine; b) trasferimento del farmaco dagli epatociti alla bile.
3. *limitazione della distribuzione del farmaco ai tessuti*: ad esempio trasferimento del farmaco al di fuori della barriera emato-encefalica (riducendo così gli effetti indesiderati di tipo neurologico di alcuni farmaci, ma anche limitando l'efficacia di altri).

Il ruolo della glicoproteina-P nell'interazione tra farmaci

Analogamente a quanto accade con gli enzimi epatici del citocromo P450, anche la glicoproteina-P può essere indotta o inibita da alcuni farmaci portando ad una riduzione o ad un aumento della sua capacità di efflusso. L'influenza dei farmaci sulla glicoproteina-P, così come per il citocromo P450, è alla base di interazioni di tipo farmacocinetico tra farmaci.

La rilevanza di questa interazione dipende dalla localizzazione e dalla funzione della glicoproteina-P alterata. Così ad esempio:

- la mancanza di effetti indesiderati della *loperamide* a livello del sistema nervoso centrale sembra dovuta alla sua espulsione da parte della glicoproteina-P; in caso però di contemporanea assunzione di *chinidina*, che inibisce questo efflusso, alcuni pazienti possono sviluppare effetti avversi di tipo neurologico come risultato di un'aumentata esposizione alla *loperamide*;
- la clearance renale e biliare della *digossina* è mediata dalla glicoproteina-P di cui il *verapamil* è un inibitore. La contemporanea assunzione di *verapamil* riduce l'escrezione della *digossina* aumentando la biodisponibilità e potrebbe rendersi necessa-

rio ridurre il dosaggio di *digossina* per prevenire effetti tossici.

Non sempre l'interazione ha rilevanza clinica. Ad esempio la *rifampicina* induce la glicoproteina-P intestinale, portando ad una riduzione dell'assorbimento di *digossina* e ad una modesta diminuzione dei livelli ematici che generalmente non si traduce in effetti clinici rilevanti.

La glicoproteina-P è capace di trasportare una notevole varietà di composti strutturalmente diversi tra loro, molti dei quali sono anche i substrati del CYP3A4, un isoenzima della famiglia del citocromo P450 che metabolizza i farmaci. Alcune evidenze suggeriscono che la glicoproteina-P e il CYP3A4 operino in maniera coordinata sull'esito complessivo delle interazioni farmacologiche, dal momento che molti farmaci substrati della glicoproteina-P lo sono anche del CYP3A4. Così, se un farmaco che inibisce sia la glicoproteina-P che il CYP3A4 intestinale viene assunto contemporaneamente ad un farmaco substrato di entrambi i sistemi, la biodisponibilità di quest'ultimo sarà maggiore sia per la riduzione della quota espulsa a livello intestinale dalla glicoproteina-P che per la riduzione del metabolismo ad opera del CYP3A4.

L'effetto "netto" delle interazioni che coinvolgono glicoproteina-P e il CYP3A4 dipenderà quindi dall'affinità relativa del farmaco per l'uno o l'altro sistema e dall'entità dell'inibizione o dell'induzione provocata. Questa sinergia potrebbe essere alla base di molte interazioni farmacocinetiche che non sono ancora ben chiare. Ad esempio sia il *verapamil* che il *diltiazem* sono considerati moderati inibitori del CYP3A4, ma il *verapamil* causa un aumento della biodisponibilità del *sirolimus* considerevolmente maggiore rispetto al *diltiazem*. Il *verapamil* è un noto inibitore anche della glicoproteina-P, mentre

il *diltiazem* non sembra influenzarne l'attività, quindi il maggiore effetto del *verapamil* sui livelli di *sirolimus* si potrebbe spiegare per il duplice effetto inibitorio sia sulla glicoproteina-P che sul CYP3A4.

Come si può immaginare, le implicazioni sulla cinetica dei farmaci sono complesse e molti aspetti sono tuttora oggetto di studio. Solo la ricerca potrà aiutarci a comprendere il ruolo complessivo di questa proteina nelle interazioni tra farmaci e soprattutto quale rilevanza clinica esse abbiano.

Bibliografia di riferimento

- P-glycoprotein: why is it significant? Learning & development. Pharmaceutical Journal (Vol 286) 21 May 2011. www.pjonline.com.
- Importanza funzionale della glicoproteina-P nella barriera sangue/tessuto e nelle interazioni tra farmaci. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/050430-05.asp>.
- Fromm MF. et al. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation* 1999; 99:552-57.
- Greiner B. et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999; 104:147-53.
- Lin J. et al. HDrug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:53-81.
- Sadeque AJ. et al. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:231-37.

Nuove parole in farmacia: "nutraceutici"

Che il confine fra alimenti e farmaci non sia sempre netto è noto da tempo; le vitamine ne sono una dimostrazione evidente ma la schiera si è fatta sempre più nutrita e i nutraceutici lo confermano. Come il termine cosmeceutico (vedi *IsF* n. 4), anche "nutraceutico", deriva dalla fusione di due termini: "nutrizionale" e "farmaceutico".

a cura della Redazione

Utilizzato per la prima volta nel 1989 negli Stati Uniti, questo termine si riferiva genericamente ad alimenti o parti di alimenti in grado di offrire benefici sotto il profilo medico o sanitario, compresa la prevenzione e il trattamento delle malattie. Come spesso accade tuttavia, in mancanza di una definizione ufficiale, e di una legislazione adeguata, il termine nutraceutico ha assunto poi una valenza ancora più ampia, usato spesso come sinonimo di "cibo funzionale" o "cibo disegnato", traduzioni per "*functional food*" e "*designed food*". In realtà questi ultimi due termini andrebbero più correttamente riservati "ad alimenti, simili nell'aspetto ad alimenti tradizionali nei quali è stata tuttavia incorporata una sostanza o più sostanze in grado di conferire loro in base a ragionevoli presupposti scientifici particolari caratteristiche mediche o in grado di offrire loro particolari benefici in termini di salute". Basti pensare al sale iodato con i suoi effetti benefici sul gozzo ipotiroideo o alle farine fortificate con l'acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale e ancora al succes-

so commerciale dei lattici arricchiti con omega-3 e degli yogurt con fitosteroli.

Attualmente, col termine nutraceutico si tende ad identificare *un prodotto contenente una o più sostanze normalmente presenti negli alimenti, ma rese disponibili in una forma farmaceutica (es. compresse) che le contiene in forma dosata, concentrata e purificata.*

Ancora oggi il termine nutraceutico non è definito né dalla legislazione italiana né da quella comunitaria. I nutraceutici vanno pertanto ricompresi nella definizione più generale degli integratori alimentari che la legge definisce *come prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico; in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate, dove per "forme predosate" si intendono capsule, pastiglie,*



Area Farmacia

compresse, gomme da masticare e simili, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili di liquidi e di polveri destinate ad essere assunte in piccoli quantitativi unitari.

Cosa hanno allora di diverso i nutraceutici rispetto agli integratori alimentari? La risposta più probabile è l'intenzione da parte di chi li produce di distinguerli con una diversa *etichetta* nella pletora di prodotti presenti sul mercato, mercato in forte espansione, nel quale è importante guadagnare visibilità. Nella poca chiarezza in cui ancora ci si muove in quest'area, un aspetto che merita di essere sottolineato è che, rispetto ai tradizionali integratori, il cui nome suggerisce implicitamente un ruolo di integrazione della dieta quando questa sia carente di una determinata sostanza o quando vi sia un aumentato fabbisogno, i nutraceutici sembrano cercare già dal nome di suscitare l'idea di qualcosa di più "simile ad un farmaco" e che potrebbe essere utile sia nel trattamento che nella prevenzione di determinate malattie. Come gli integratori alimentari, anche i nutraceutici non possono riportare in etichetta, nei fogli di presentazione e nella pubblicità diciture che attribuiscono loro proprietà terapeutiche, ma la promozione, attraverso altri canali di informazione quali la stampa cosiddetta "salutistica" o internet, è estremamente efficace nel creare vere e proprie mode nei comportamenti dei consumatori. Fra i vari impieghi proposti per molti di questi prodotti quelli che presentano i nutraceutici come strumenti per combattere l'invecchiamento sono quelli che colgono maggiormente nel segno, una illusione che nonostante tutto continua a tentare moltissimi potenziali utilizzatori!

Una ulteriore conseguenza di un inquadramento legislativo poco definito è la possibilità che alcune di queste sostanze possano

L'iter "registrativo" di un integratore

Il settore degli integratori è regolato da una specifica normativa introdotta con il D.Lgs n. 169/2004 in recepimento della direttiva europea 2002/46/CE. L'impiego di vitamine e minerali negli integratori e la loro aggiunta agli alimenti, con le relative fonti, è attualmente disciplinato dal regolamento (CE) 1170/2009 del 30 novembre 2009, che modifica la direttiva 2002/46/CE e il regolamento (CE) 1925/2006.

Prima della commercializzazione di un integratore alimentare, l'impresa interessata ne dà informazione al Ministero della salute mediante la trasmissione di un modello dell'etichetta utilizzata per tale prodotto. Il Ministero della salute, ove ne ravvisi l'esigenza, può chiedere documentazione a supporto della sicurezza d'uso del prodotto o degli effetti ad esso attribuiti, considerato l'insieme dei suoi costituenti, nonché qualunque altra informazione o dato ritenuto necessario per una adeguata valutazione. Il Ministero della salute, inoltre, per favorire una corretta informazione e salvaguardare un adeguato livello di tutela sanitaria, ha la facoltà di prescrivere delle modifiche per quanto concerne l'etichettatura, nonché l'inserimento nella stessa di apposite avvertenze. Al Ministero compete in ogni caso la valutazione, per ciascun integratore, dell'ammissibilità dei contenuti, degli apporti e degli effetti dichiarati, a seguito della notifica. Eventuali richieste di documentazione da parte del Ministero al produttore devono pervenire entro novanta giorni trascorsi i quali, per il principio del "silenzio assenso", la ditta produttrice può procedere alla commercializzazione dell'integratore. La produzione e il confezionamento degli integratori alimentari deve essere effettuata in stabilimenti autorizzati dal Ministero della salute.

Nella fabbricazione di integratori alimentari possono essere usati solo vitamine e minerali indicati in elenchi allegati al sopraccitato D.Lgs n. 169/2004. Tutte le sostanze impiegate devono essere conformi ai requisiti di purezza fissati da uno specifico decreto o ai provvedimenti nazionali adottati in attuazione di disposizioni comunitarie in materia.

L'etichetta degli integratori alimentari, la loro presentazione e la pubblicità non possono attribuire loro proprietà terapeutiche né capacità di prevenzione o cura delle malattie umane. Non possono inoltre figurare diciture che affermino o sottintendano che una dieta equilibrata e variata non è generalmente in grado di apportare le sostanze nutritive in quantità sufficienti. L'etichetta può invece riportare l'effetto nutritivo o fisiologico attribuito al prodotto sulla base dei suoi costituenti in modo idoneo ad orientare correttamente le scelte dei consumatori. Il D.Lgs 169/2004 prevede l'indicazione obbligatoria in etichetta dei valori dei LARN (o RDA), ovviamente quando definita. La legislazione vigente non prevede una approvazione preventiva dell'etichetta o del materiale promozionale. Le aziende rispondono direttamente all'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato in caso di pubblicità ingannevole.

	Farmaco	Integratore/Nutraceutico
Acidi grassi polinsaturi omega 3	es. <i>Esapent</i>	es. EQUATRE omega 3
Acido folico	es. <i>Fertifol</i>	es. FOLICO 3 mesi
Antocianosidi del mirtillo	es. <i>Mirtilene</i>	es. RETINOVIT forte
Bioflavonoidi	es. <i>Venoruton</i>	es. FLEBIL plus
Bromelaina	<i>Ananase</i>	es. DREN JOY
Coenzima Q	es. <i>Ubimajor</i>	es. DIABERET
Glucosamina	es. <i>Dona</i>	es. FLEXART
Carnitina	es. <i>Carnitene</i>	es. ASTENIX

essere presenti sia in integratori-nutraceutici sia in farmaci veri e propri.

La distinzione fra alimenti e farmaci si va sempre più assottigliando ed è un dato di fatto che questo mercato tenda ad espandersi ulteriormente, in parte con motivazioni reali, per soddisfare esigenze di consumatori sempre più sensibili e attenti ai temi della salute, ma soprattutto perché si tratta di un settore merceologico molto redditizio. La rapida crescita di questo mercato non può prescindere perciò dalla necessità per gli operatori sanitari di reperire informazioni corrette e aggiornate. Ciò che va tenuto presente soprattutto è che molte delle asserzioni fatte per questi prodotti (e quindi delle caratteristiche vantate) spesso derivano da studi preliminari, basati solo su sperimentazioni in laboratorio, a volte utilizzando concentrazioni molto alte del-

le sostanze in studio, dosi che non possono trovare impiego nella pratica quotidiana e ben lontane da quelle contenute nei prodotti che poi vengono commercializzati e promossi. In altri casi, invece, l'interesse per una certa sostanza nasce da semplici osservazioni epidemiologiche e la commercializzazione/ promozione/consumo precedono qualsiasi conferma clinica, che, anzi, quasi mai arriva né viene ricercata, tranne pochissime eccezioni, come ad esempio è accaduto per gli oli di pesce, la cui importanza, intuita in base ad osservazioni epidemiologiche sulla dieta degli eschimesi, è stata poi verificata e confermata da successivi studi clinici.

Alcuni componenti presenti negli alimenti esercitano sicuramente attività biologiche utili per il mantenimento del benessere e della salute dell'organismo, ma non è detto che la loro assunzione al di fuori di un contesto

alimentare consenta di ottenere gli stessi benefici. Il loro ruolo può tutt'al più ritenersi additivo e non sostitutivo né di una corretta alimentazione né di un eventuale trattamento farmacologico.

Bibliografia di riferimento

-Nuove parole in farmacia: "cosmeceutici". *Isf* 2011 n°4

-Decreto Legislativo 21 maggio 2004, n. 169 "Attuazione della direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari"

-Regolamento della Commissione Europea n. 1170 - 30 novembre 2009 www.salute.gov.it

-GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.

Area Farmacia

Anticoagulanti e procedure dentarie

Gli anticoagulanti, per i loro effetti sull'emostasi, possono aumentare il rischio di sanguinamento. Il timore di un sanguinamento importante durante e dopo le procedure dentarie (es. estrazioni, chirurgia periodontale) induce spesso i pazienti ad esporre al farmacista il dubbio se sospenderli o no in occasione di queste procedure. Ecco alcune indicazioni utili per la gestione "domiciliare" della ferita.

a cura della Redazione

Sulla necessità di interrompere o meno il trattamento anticoagulante in occasione di procedure dentarie si è a lungo dibattuto: se, infatti, da un lato la sospensione della terapia riduce il rischio di sanguinamento, per contro espone il paziente ad un incremento del rischio di complicanze tromboemboliche. Per sanguinamento clinicamente significativo si intende un sanguinamento che duri almeno 12 ore, induca il paziente a ricontattare l'ambulatorio dentistico o a rivolgersi al Pronto Soccorso, causi la formazione di una ecchimosi estesa o richieda una trasfusione. Si tratta di un'evenienza poco frequente in seguito all'estrazione di un dente e, in ogni caso, potrebbe presentarsi anche in pazienti con un'emostasi normale, perché il cavo orale è riccamente vascolarizzato ed, inoltre, la saliva contiene sostanze con attività fibrinolitica. In base ai dati disponibili, per i pazienti in trattamento anticoagulante il rischio di sanguinamento significativo, non controllabile mediante misure emostatiche locali, in seguito a semplici interventi ambulatoriali quali l'estrazione di un dente, appare modesto, oscillando tra lo 0% e il 2%, e non giustifica la sospensione del farmaco nel periodo perioperatorio.

Quali pazienti?

Vi è ormai consenso generale nell'affermare che anche i pazienti "scoagulati" possono essere gestiti in tutta sicurezza nella pratica dentistica ambulatoriale, a condizione che abbiano un INR **sta-**

bilizzato e compreso nel range terapeutico (2,0-4,0) e che vengano adottate opportune misure precauzionali. Una misurazione di controllo dell'INR dovrebbe essere effettuata idealmente 24 ore prima dell'intervento ma nei pazienti con un INR stabile può essere sufficiente il valore ottenuto 72 ore prima. Si può, quindi, pianificare l'intervento in modo che coincida con la misurazione routinaria o chiedere che questa venga anticipata. Qualora venga riscontrato un valore diverso da quello abituale è opportuno un rinvio sino a quando il paziente non risulterà di nuovo stabilizzato.

Per aiutare la formazione di un coagulo stabile e ridurre il rischio di risanguinamento nel postoperatorio, è consigliabile:

- non sciacquare la bocca nelle prime 24 ore;
- non "tormentare" il coagulo con la lingua;
- non bere liquidi caldi (bevande o brodo) né masticare cibi solidi per il resto della giornata;
- nei giorni successivi evitare di masticare dalla parte della ferita.
- se il sanguinamento non dovesse arrestarsi o dovesse, nonostante tutto, riprendere, applicare una compressione sulla ferita con un tampone di garza o un fazzoletto pulito, tenendolo premuto per almeno 20 minuti. Se il provvedimento dovesse risultare inefficace, ricontattare l'ambulatorio per una visita urgente.
- il paracetamolo, non interferendo con l'aggregazione piastrini-

ca, può essere considerato l'analgescico di scelta da impiegare in caso di dolore postoperatorio.

E i pazienti in trattamento con antiaggreganti?

Gli studi che hanno valutato gli effetti dell'aspirina somministrata a dosi antiaggreganti (100mg/die) sul sanguinamento in seguito ad estrazione dentaria non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di complicanze emorragiche. Anche in questi pazienti, quindi, l'intervento non richiede la sospensione preventiva del farmaco.

Bibliografia di riferimento

- Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. JADA 2000; 131: 77-81.
- Jeske AH, Suchko GD. Lack of scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. J Am Dent Assoc 2003; 134: 1492-7.
- Baker RI, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australian Society of Thrombosis and Haemostasis. MJA 2004; 181: 492-97.
- Surgical management of the Primary Care dental patient on warfarin, a cura del NHS, marzo 2004.
- Anon. Antigrégants plaquettaires et extraction dentaire. Une évaluation indigente et peu de risques de saignement en pratique. Rev Prescrire 2004; 248: 207-10.
- Jafri SM. Perioperative thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. Am Heart J 2004; 147: 3-15.
- Malden N. Dental procedures can be undertaken without alteration of oral anticoagulant regimen. Evid Based Dent 2005; 6: 11.
- Claudio Maranhão Pereira et al. Tooth Extraction in Patients on Oral Anticoagulants: Prospective Study Conducted in 108 Brazilian Patients. ISRN Dent. Published online 2011.
- Rodríguez-Cabrera MA et al. Extractions without eliminating anticoagulant treatment: a literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011; 16(6):e800-4.

Vinflunina

<p>Javlor</p> <p>Fiala e.v. 25 mg/ml 2 ml Fiala e.v. 25 mg/ml 10 ml</p> <p>Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C)</p> <p>Classe H. Farmaco per solo uso ospedaliero.</p>	<p>Pierre Fabre</p> <p>€ 221,11 € 1.105,56</p>	<p>Indicazioni registrate: Indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino.</p> <p>Dosaggio: La posologia raccomandata è di 320 mg/m² mediante infusione endovenosa della durata di 20 minuti ogni 3 settimane.</p>
---	---	---

Proprietà farmacologiche

La vinflunina è un alcaloide della vinca registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento di seconda linea del tumore della vescica dopo fallimento di un regime a base di platino¹. L'iter legislativo del farmaco è risultato piuttosto contrastato; l'approvazione è avvenuta infatti dopo una lunga discussione in seno alla commissione tecnica dell'EMA e un voto a maggioranza.

La vinflunina è un derivato fluorurato della vinblastina. Come tutti gli alcaloidi della vinca si lega alla tubulina e ne inibisce la polimerizzazione in microtubuli, bloccando la mitosi e l'apoptosi cellulare².

La farmacocinetica della vinflunina è lineare nell'intervallo delle dosi somministrate (da 30 mg/m² a 400 mg/m²).

L'esposizione ematica correla significativamente con la gravità della leucopenia e della neutropenia². Il volume di distribuzione è ampio. Tutti i metaboliti identificati sono prodotti dal citocromo CYP3A4; il 4-O-deacetilvinflunina (DVFL), l'unico metabolita attivo, viene prodotto da esterasi multiple. L'eliminazione è prevalentemente fecale (2/3) e solo in parte (1/3) urinaria. L'emivita della vinflunina è di circa 40 ore, mentre quella del principale metabolita attivo DVFL supera le

120 ore².

Efficacia clinica

Il carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale comprende principalmente il carcinoma della vescica (90%) e il cancro della pelvi renale (9%) e dell'uretere (1%)³. La cistectomia radicale rappresenta il trattamento elettivo delle neoplasie che invadono in profondità la parete vescicale infiltrandola³. Quando la malattia è localmente avanzata o metastaticizzata, se non viene trattata è associata a sopravvivenza mediana di 3-6 mesi. In questi pazienti viene proposta in genere la chemioterapia. Gli schemi a base di cisplatino sembrano i più efficaci nel migliorare l'aspettativa di vita del paziente (che rimane comunque di soli 13 mesi). In caso di fallimento della chemioterapia contenente cisplatino, non esiste un regime terapeutico consolidato: farmaci di seconda linea possono essere taxani e pemetrexed.

La valutazione clinica della vinflunina si basa su un unico studio di fase III, multicentrico, in aperto, condotto su 370 pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale^{1,4}. I pazienti arruolati dovevano presentare una malattia in fase avanzata o metastatica, in progressione dopo una prima linea contenente cisplatino e un

performance status ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) da 0 a 1. In aggiunta alla BSC (Best Supportive Care, miglior terapia di supporto), i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con vinflunina (280 mg/m² o 320 mg/m² ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa di 20 minuti) o a nessun trattamento.

Dopo un follow up di 30 mesi, l'analisi di efficacia secondo il criterio dell'"*intention to treat*" (estesa quindi a tutti i pazienti randomizzati) non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale (end point primario) tra i due gruppi: 6,9 mesi con l'aggiunta di vinflunina e 4,6 mesi con la sola terapia di supporto (hazard ratio 0,88; IC 95% 0,69-1,12). Ad una analisi multi-variata predeterminata che ha preso in considerazione i fattori prognostici (es. performance status, coinvolgimento viscerale, precedente radioterapia pelvica) la differenza tra i due gruppi ha raggiunto la significatività statistica con una hazard ratio di 0,77 (IC 95% 0,61-0,98).

Come rilevato dal CHMP dell'EMA, il protocollo sperimentale presenta alcuni punti critici: nello studio sono stati infatti arruolati pazienti non in fase avanzata o metastatica né in progressione dopo una prima linea con cisplatino. Questi pazienti, inoltre, in genere presentano un ECOG performance status

superiore a 2 e non tra 0 e 1 scelto come criterio di inclusione dello studio¹. L'esclusione dei 13 pazienti con violazioni clinicamente importanti al protocollo di base ha portato ad una analisi post-hoc sui 357 pazienti eleggibili per il trattamento. Questa ulteriore analisi ha dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza globale con vinflunina, 6,9 mesi verso 4,3 mesi, corrispondente ad una hazard ratio di 0,78 (IC 95% 0,61-0,99). In ogni caso, indipendentemente dalle analisi di questo genere che, com'è noto, moltiplicano le possibilità di trovare una significatività statistica anche quando non esistente, la differenza nella sopravvivenza mediana tra i due gruppi è stata di 2 mesi.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS, Progression Free Survival), misura di esito secondaria, è risultata di 3 mesi con vinflunina + BSC e di 1,5 mesi con la sola BSC (differenza statisticamente significativa).

Effetti indesiderati

I pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale trattati con vinflunina in due studi di fase II e nello studio di fase III sono stati in tutto 450^{1,2}.

Nello studio di fase III, l'incidenza degli effetti indesiderati gravi è stata del 62% nel gruppo vinflunina e del 47% nel gruppo BSC. I principali eventi avversi riguardano il sistema ematologico. Il 54,6% dei pazienti ha manifestato una *neutropenia* di grado 3-4; una neutropenia febbrile (definita come conta assoluta dei neutrofili <1.000/mm³ e febbre ≥38,5 °C) ha interessato il 6,7% dei

pazienti; nel 4,2%, la neutropenia di grado 3-4 si è associata ad una infezione. Complessivamente 6 pazienti (pari all'1,3%) sono morti a causa di una infezione sorta come complicazione della neutropenia^{1,2}. Anemia e trombocitopenia gravi sono state osservate rispettivamente nel 17,3% e nel 4,9% dei pazienti trattati con vinflunina^{1,2}.

La *stitichezza* è un effetto di classe degli alcaloidi della vinca: il 15,3% dei pazienti ha presentato questa reazione avversa in forma grave¹. La stitichezza è reversibile e non cumulativa. La scheda tecnica del farmaco raccomanda l'adozione di misure preventive (idratazione e uso di lassativi) dal giorno 1 al giorno 5 o 7 di ogni ciclo di trattamento². L'ileo di grado 3-4 riportato nel 2,7% dei pazienti si è risolto dopo terapie mediche¹.

Anche gli eventi cardiaci sono un effetto noto degli alcaloidi della vinca. Il rapporto dell'EMA fa riferimento ad alcuni casi di prolungamento del QT così come ad eventi ischemici miocardici nello 0,6% dei pazienti trattati con vinflunina: un paziente è deceduto in seguito ad infarto e un altro in seguito ad arresto cardiopolmonare¹.

Interazioni

La vinflunina viene metabolizza-

ta principalmente dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, pertanto la somministrazione concomitante di farmaci inibitori o induttori o di questo enzima può aumentare o diminuire le concentrazioni ematiche della vinflunina². È stata documentata una interazione clinicamente significativa tra vinflunina e doxorubicina liposomiale o pegilata che ha prodotto un aumento dal 15% al 30% della biodisponibilità della vinflunina e una riduzione da 2 a 3 volte dei livelli ematici della doxorubicina². Secondo uno studio *in vitro*, tali cambiamenti potrebbero essere correlati ad un adsorbimento di vinflunina sui liposomi e ad una modificata distribuzione ematica di entrambi i farmaci². Negli studi non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra vinflunina e cisplatino, carboplatino, capecitabina, doxorubicina o gemcitabina^{1,2}.

Costo

Il costo di un trattamento di 3 mesi con vinflunina (4 infusioni) in un paziente di peso e altezza medi supera i 10.600 euro. Il farmaco è sottoposto a *payment by results*, è previsto cioè un rimborso del 100% da parte della ditta produttrice per i pazienti non responders.

La vinflunina è un alcaloide della vinca proposto in seconda linea nel trattamento del carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico. Nell'unico studio disponibile, dopo fallimento di una prima linea con cisplatino, vinflunina ha comportato un vantaggio marginale rispetto alla sola terapia di supporto in termini di miglioramento della sopravvivenza globale con effetti indesiderati, soprattutto a livello ematologico, molto frequenti e spesso gravi. Ha un profilo beneficio/costo decisamente sfavorevole.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for *Javlor* (vinflunine ditartrate). Procedure No. EMEA/H/C/000983.
2. *Javlor*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
3. Malignant neoplasms of the bladder. In Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicines-

scomplete.com.

4. Bellmunt J et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4451-61.

I nuovi anticoagulanti orali: nuova era o nuova opzione?

Introduzione metodologica

La domanda che introduce questo contributo di aggiornamento rimanda direttamente ai titoli di due editoriali del *NEnglJMed* che a distanza di una settimana, dall'8 al 15 settembre 2011^(1,2), commentavano le pubblicazioni proprio di alcuni dei trial che interessano l'argomento che costituisce il dossier principale di questo numero.

Non c'è dubbio che sia grande la forbice che si intravede tra la novità di un'era e quella di un'opzione.

Per affrontarla si è pensato fosse opportuno riprendere un po' la logica adottata per un altro capitolo di terapia recentemente oggetto di attenzione in *ISF*: molto innovativa, e con molti, e purtroppo crescenti "ma...", come la sclerosi multipla⁽³⁾. Una completa-saggia revisione della letteratura sarebbe ad ogni modo inevitabilmente, insufficiente e ancor più ripetitiva, vista l'invasione informativa che su questo tema ha occupato tutti i siti, direttamente o indirettamente collegati alla anticoagulazione, in tutte le sue indicazioni⁽⁴⁻⁶⁾. Successivi "squarci" di informazione sono proposti in una sequenza e secondo criteri di scelta che mirano a suggerire fortemente l'idea che mai come in questa area, il ruolo più vero di una informazione corretta è quello di presentare nei loro termini essenziali le evidenze disponibili, ma per sottolineare contestualmente che il loro significato di punto di arrivo di un lungo percorso, sarà tanto più "significativo" e rilevante se lo si pone come punto di partenza di un vero

e proprio protocollo di ricerca nei "laboratori delle pratiche assistenziali" che sono tanti e diversi: per lo stato delle registrazioni e delle rimborsabilità, dell'accessibilità economica e del bisogno clinico reale, di sistemi di monitoraggio di *safety* o di *outcome effectiveness*.

Questo percorso-protocollo alla ricerca di un'intelligenza sul come vivere concretamente e sobriamente con "opzioni" ragionevoli in una

"era" caratterizzata da una aggressività informativa che privilegia ed amplifica ciò che è dichiarato nuovo, si articola in tre momenti:

- 1) una sezione di "sguardi" (letteralmente, con dati ed immagini, poche parole) allo scenario generale;
- 2) il confronto diretto con alcuni risultati esemplari che riguardano le molecole per le quali sono disponibili le "evidenze" più

Riquadro 1: Anticoagulanti Orali (ACO): il pro-memoria che tutti conoscono

I farmaci anticoagulanti comunemente impiegati nella pratica quotidiana per la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso e arterioso comprendono l'eparina non frazionata, le eparine a basso peso molecolare e gli anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K. Tali trattamenti, pur se caratterizzati da una accettabile efficacia e sicurezza, non sono sempre di facile gestione. Le eparine possono essere somministrate solo per via parenterale (sottocutanea o endovenosa); inoltre il loro uso può talora scatenare la temibile complicanza nota come piastrinopenia eparino-indotta oppure, per somministrazioni prolungate nel tempo, associarsi ad osteoporosi. Le eparine non frazionate inoltre hanno un'attività anticoagulante scarsamente prevedibile e il loro impiego a dosaggi terapeutici o "aggiustati" necessita di un attento monitoraggio laboratoristico. Gli anticoagulanti orali a loro volta sono caratterizzati da importanti limitazioni; essi infatti presentano molte interazioni con il cibo e con altri farmaci, hanno un effetto anticoagulante non prevedibile e necessitano di periodici controlli di laboratorio e frequenti aggiustamenti terapeutici; in alcune categorie di pazienti inoltre il loro impiego appare meno efficace (ad esempio nei pazienti affetti da neoplasia) oppure meno sicuro (ad esempio nei pazienti anziani) rispetto ai pazienti non neoplastici o più giovani, rispettivamente.

Negli ultimi anni la ricerca clinica ha studiato e validato l'impiego di nuove terapie anticoagulanti, la cui caratteristica fondamentale è la selettività del meccanismo d'azione; questa capacità di bloccare uno specifico "target" della cascata emocoagulativa differenzia tali farmaci sia dalle eparine che dagli anticoagulanti orali che interagiscono in modo non selettivo a più livelli della trombogenesi. Altra caratteristica importante che accomuna i nuovi farmaci è la maneggevolezza e la facilità di impiego, in quanto per i più importanti di essi non è solitamente necessario alcun monitoraggio laboratoristico.

*Consortio Mario Negri Sud e Dipartimento di Neuroscienze Università di Bari

° Coordinatore Tavolo Tecnico Trombosi - HTA presso Agenzia Regionale Sanitaria della Puglia.

I nuovi anticoagulanti orali: nuova era o nuova opzione?

- consolidate;
 3) poche “conclusioni di ricerca” (per le quali si rimanda anche all’editoriale di questo numero) (7).

1 – Sguardi

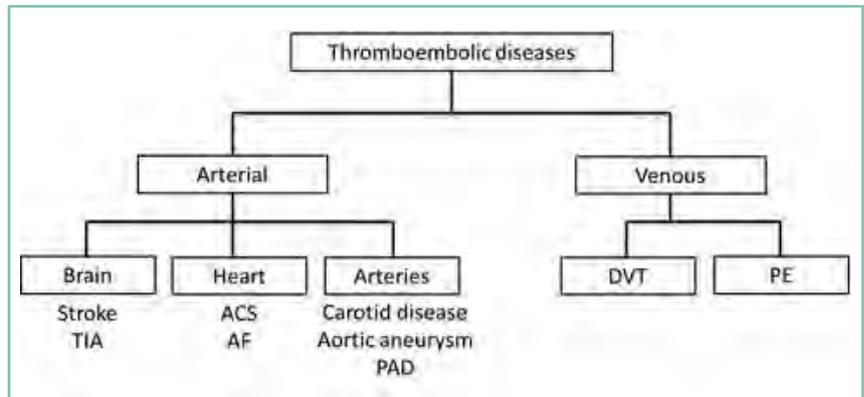
1.1 Lo scenario della anticoagulazione

Una sintesi “classica” del ruolo (con le relative possibilità ed i limiti) degli anticoagulanti è necessaria, ed è riassunta nei termini (adottati da uno dei siti che più si è interessato ai “nuovi” anticoagulanti) (8), e riportato nel *Riquadro 1* che fa in qualche modo da denominatore culturale alla pratica clinica finora corrente.

La epidemiologia clinico-assistenziale complessiva delineata nel *Riquadro 1* è peraltro tutt’altro che omogenea in termini di patologie e popolazioni. La *Figura 1* ricorda la classica divisione dei problemi tromboembolici da prevenire e/o da trattare nei due versanti arterioso e venoso, cui corrispondono condizioni cliniche a loro volta estremamente differenziate, non solo per caratteristiche fisiopatologiche, ma per la gravità e gravosità clinico-assistenziale (riconducibile all’età e alle comorbidità delle popolazioni), per l’acutezza e la cronicità delle strategie di intervento, per il bisogno o meno di programmi integrati rispetto agli interventi farmacologici.

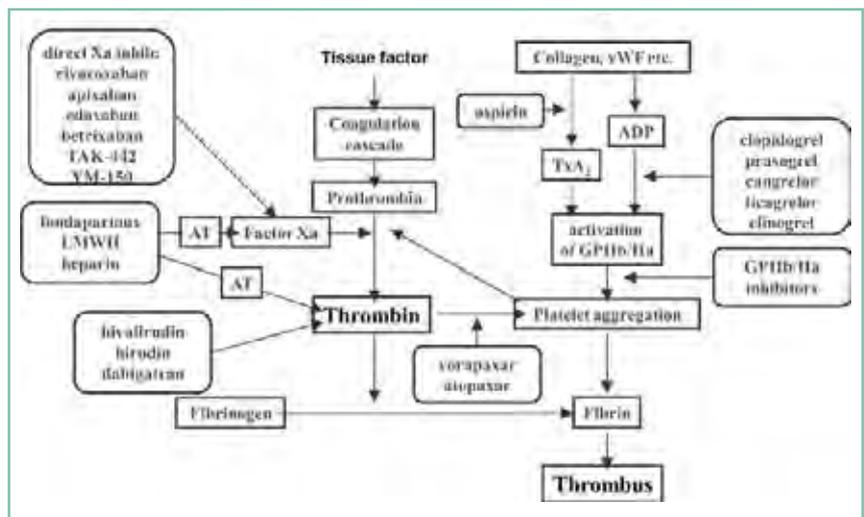
La *Figura 2* è un’altra immagine classica della complessità dello scenario complessivo che ci interessa. Le sue “cascate” di protagonisti, meccanismi, recettori, farmaci più o meno e/o sempre più specifici si sono trasformate di fatto in un “immaginario” più che in una conoscenza utilizzabile per la maggior parte dei curanti, (che siano specialisti o medici di base). La si propone per un minimo di attenzione, meno occasionale o stupita, per ritrovare o ricollocare nel loro “sito” le molecole che rappresentano le nuove opzioni della nuova era, e che possono essere lette come aggiunte, o integrazioni, o sostituzioni rispetto alle “vecchie” molecole che da tanti anni erano (anch’esse con nuovi arrivi e tante importanti variazioni)

Figura 1. Le tante condizioni cliniche che richiedono strategie anti-coagulanti – antitrombotiche



Malattie tromboemboliche arteriose e venose. ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; DVT, deep vein thrombosis; PAD, peripheral arterial disease; PE, pulmonary embolism; TIA, transient ischemic attack.
 da: Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. Clin Pharmacol Ther. 2009 Aug;86(2):139-46.

Figura 2. Siti d’azione e ruoli di farmaci anticoagulanti ed anti-trombotici



La cascata della coagulazione, vie di attivazione delle piastrine e target dei farmaci antitrombotici. *inhib* indica inhibition; LMWH, low-molecular-weight heparin; AT, antithrombin; vWF, von Willebrandt factor; TxA2, thromboxane A2; and ADP, adenosine diphosphate. [Van de Werf F Circulation 2011;123:1833-1835]

le abitanti esclusive di questi territori: warfarin, eparine di diversa generazione, aspirina ed i nuovi anti-aggreganti (prasugrel, ticagrelor) discendenti dai progenitori ticlopidina – clopidogrel. E’ da sottolineare infatti che la divisione tanto netta e didattica tra scenari arteriosi e venosi della *Figura 1* si ritrova qui molto più articolata e intrecciata in termini di strategie che agiscono e si devono adottare

nella realtà clinica.

1.2 La “provocazione” della variabilità clinica

Il secondo “sguardo” che si propone si riferisce ad uno solo degli scenari evocati nella *Figura 1*, la fibrillazione atriale che coincide però di fatto con quello più rilevante per importanza clinico-epidemiologica, e per le promesse di

I nuovi anticoagulanti orali: nuova era o nuova opzione?

Tabella 1. Stratificazione del rischio embolico in pazienti con fibrillazione atriale.

Dal CHADS₂ (2001) al CHA₂DS₂-VASc (2010) Guidelines ESC 2010 European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq278

CHADS ₂ risk criteria	Score		
Prior stroke or TIA	2		
Age >75 y	1		
Hypertension	1		
Diabetes mellitus	1		
Heart failure	1		
Patients (N = 1733)	Adjusted stroke rate (%/y) ^a (95% CI)	CHA ₂ DS ₂ score	
120	1.9 (1.2 to 3.0)	0	
463	2.8 (2.0 to 3.8)	1	
523	4.0 (3.1 to 5.1)	2	
337	5.9 (4.6 to 7.3)	3	
220	8.5 (6.3 to 11.1)	4	
65	12.5 (8.2 to 17.5)	5	
5	18.2 (10.5 to 27.4)	6	

0-1 rischio basso
2-3 rischio moderato
4-6 rischio alto

Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease ^a	1	
Age 65-74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
Maximum score	9	
(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

nuove risposte ai bisogni inevasi da parte dei nuovi anticoagulanti orali (ACO). Le "immagini" che contano sono in questo caso rappresentate dalle parole e dai dati delle *Tabella 1, 2, 3*. Sono chiare le implicazioni che riproducono rispettivamente: le vecchie (2001) (*Tabella 1A*) e le nuove (*Tabella 1B*) stratificazioni del rischio di stroke (l'evento da evitare, che misura l'efficacia dei farmaci da valutare); la stratificazione del rischio di sanguinamento (che è l'indicatore del margine di sicurezza, particolarmente critico per le terapie che ci interessano) (*Tabella 2*); le strategie raccomandate in una logica di bilanciamento beneficio-rischio (*Tabella 3*) in vista di una scelta farmacologia "specifica" più o meno aggressiva: con il "vecchio" warfarin, o con i nuovi ACO, e più o meno integrata con altre strategie. Non è quasi necessario sottolineare che il grado di probabilità di stroke (basso, moderato,

Tabella 2. HAS-BLED – Punteggio del sanguinamento

Linee guida ESC2010

European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq278

Lettera	Caratteristiche cliniche	Legenda	Punti attribuiti
H	Iperensione	PA > 160	1
A	Insufficienza renale o epatica	Creatinina ≤ 2,26 mg/dl Cirrosi, Bilirubina > 2 volte normale GOT, GPT, fosf alc > 3 volte normale	1 o 2
S	Stroke		1
B	Sanguinamento	Storia di diatesi emorragica precedente sanguinamento	1
L	Labile PT INR		1
E	Età > 65 anni		1
D	Farmaci concomitanti, alcool	Antiaggreganti, antinfiammatori, abuso alcolici	1 o 2

Adattato da Pisters et al. 2010

Punteggio massimo: 9 Punteggio ≥ 3: alto rischio

I nuovi anticoagulanti orali: nuova era o nuova opzione?

alto) definisce di fatto popolazioni e bisogni radicalmente diversi: i benefici "relativi" di efficacia dell'uno o dell'altro farmaco hanno implicazioni proporzionalmente differenti (ed epidemiologicamente rilevanti), in rapporto ai profili di sicurezza in termini di rischi emorragici severi. E' da sottolineare di fatto che uno dei punti più controversi di tutta la letteratura "maggiore" pubblicata sui nuovi ACO è il problema della comparabilità delle popolazioni che sono incluse nei trial, soprattutto, ma non solo in quelli con fibrillazione atriale (FA), tenendo conto solo molto parzialmente delle stratificazioni sopra indicate.

Pur comprendendo sottopopolazioni con diversi mix di livelli di rischio, e perciò di potenziali indicazioni, le valutazioni obbediscono tuttavia alla logica classica di tutti i trial che mirano ad una registrazione: l'efficacia e la sicurezza si valutano "complessivamente", prescindendo dalla eterogeneità delle caratteristiche basali di rischio, così da assicurare il massimo delle indicazioni.

1.3 Per non dimenticare i contesti

Il terzo "sguardo" ha anch'esso come oggetto la popolazione con fibrillazione atriale: ma anche qui le sue implicazioni sono facilmente

Tabella 3. Terapia antitrombotica raccomandata

Linee guida ESC2010

European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq278

Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or ≥2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ^a
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.

ed obbligatoriamente estendibili a tutti i contesti assistenziali, la cui variabilità qualitativa è, molto spesso, l'elemento che determina i reali profili di beneficio/rischio di farmaci "critici".

Il tutto è riassunto nella Tabella 4 che sintetizza i risultati di una va-

lutazione estesa ad una grande coorte svedese con FA controllata con warfarin⁽¹⁰⁾: in un contesto di "buona pratica clinico assistenziale", il bisogno invaso di nuovi ACO è relativamente minore (v. ultima colonna). Con il vecchio warfarin (infinitamente meno costoso, e che

Tabella 4. L'importanza (estensione e rilevanza) del bisogno "invaso" rispetto al ruolo di nuovi ACO

Table 1 Patient characteristics of 18 391 patients enrolled in Auricula during the year 2008

Indication	Total	Men	Women	Mean age (SD)	Mean dose (mg/week)	nPK/patient	Mean TTR (%)
Whole Auricula population	n = 18 391	n = 11 097	n = 7294	70 (12)	30.9	13.6	76.2
Atrial fibrillation	64%	65%	64%	73 (10)	29.2	13.5	76.5
Primary prevention	~89%	~90%	~87%	73 (10)	29.5	13.5	76.4
Stroke + TIA	~10%	~10%	~12%	76 (9)	27.7	13.1	77.6
Arterial embolism	~1%	~1%	~1%	79 (9)	24.1	13.6	73.2
Heart valve dysfunction	13%	15%	11%	66 (13)	34.4	15.8	78.2
Mechanical valve	~85%	~87%	~82%	65 (13)	35.7	16.3	79.9
Biological valve	~9%	~8%	~11%	73 (10)	25.6	12.7	69.4
Mitral stenosis	~3%	~2%	~5%	74 (10)	26.2	13.0	77.2
Other	~3%	~3%	~2%	68 (10)	27.8	13.1	65.6
Venous thrombo-embolism	19%	16%	22%	67 (16)	33.5	12.6	73.6
Other	9%	9%	8%	67 (14)	31.5	12.1	77.6
DC cardioversion	7%	8%	5%	67 (10)	31.6	16.3	68.6

Patients can have more than one indication of anticoagulation treatment with warfarin. The mean age (SD) of men and women in the whole Auricula population was 69 (12) and 73 (12) years, respectively. TTR was calculated in patients with treatment with warfarin > 1 week and target INR 2.0–3.0; n = 15 601.

Wieloch M. European Heart Journal Volume 32, Issue 18 pp. 2282-2289.

I nuovi anticoagulanti orali: nuova era o nuova opzione?

ritma più regolarmente la scadenza del controllo clinico di pazienti cronici) la maggioranza della popolazione (che sarà più monitorata anche per gli altri componenti dei profili di rischio ricordati in *Tabella 1*) è presa in carico in modo soddisfacente. Il “beneficio” dei nuovi ACO sarebbe molto più difficile da dimostrare (ed è stato sottolineato che le popolazioni “controllo” dei grandi trial per i nuovi ACO sono, in confronto, maltrattate!)⁽¹¹⁾, e si configurerebbe fin dall’inizio un ruolo “diversamente” nuovo dei nuovi ACO: una opzione, importante, molto più “mirata” a sottogruppi di rischio come indicatrice di una nuova “era”.

2. Le “opzioni” disponibili per la nuova “era”

2.1 Dalla farmacologia delle molecole ...

La *Tabella 5* propone il profilo di base, quello che fa da ponte tra la farmacologia e le indicazioni tera-

peutiche, delle quattro molecole che sono finora disponibili (pur a diverso stadio di modalità registrative e di rimborsabilità) a livello del mercato mondiale.

Il confronto con i quesiti e le attese ricordate nel Riquadro 1 mette chiaramente in evidenza i “vantaggi” attesi (nessun bisogno di monitoraggio della coagulazione e la fissità della dose), ma documenta anche la permanenza di uno spettro di possibili interazioni e di variabilità importanti nei processi di eliminazione.

Da sottolineare anche la caratteristica comune (non irrilevante per pazienti anziani e con più comorbidità e perciò con molte terapie) della necessità di una doppia somministrazione giornaliera.

2.2 ... alla loro “presenza” nella letteratura e nella realtà terapeutica

Coerentemente con l’obiettivo di fondo di questo aggiornamento – avere un’idea generale dell’universo in cui si muove, e non solo dei

dati–risultati puntuali – sembra interessante dare un’occhiata ai “denominatori informativi” con cui ci si è dovuti confrontare quando si è proceduto a questa revisione della letteratura.

2.3 Le evidenze che sostengono le indicazioni registrate

E’ chiaro anche da questi dati che un confronto “completo” con la letteratura non avrebbe molto senso (altri, citati nella bibliografia, lo hanno fatto più che esaurientemente)⁽⁶⁾. Si è ritenuto più ragionevole confrontarsi direttamente con i trial–chiave presentati sinotticamente nella *Tabella 7* raggruppati per principio attivo e per indicazione.

Rimandando ai commenti finali una valutazione complessiva, è sembrato utile (per confrontarsi anche con gli scenari di contesto sopra ricordati) adottare un unico schema, molto sintetico e fattuale: ogni trial è di fatto una “scheda” che corrisponde ad un pezzo di realtà.

Tabella 5. Farmacologia clinica essenziale dei nuovi ACO

Caratteristica	Dabigatran etexilato	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Trombina	Fattore Xa	Fattore Xa	Fattore Xa
Profarmaco	Sì	No	No	No
Dose	fissa	fissa	fissa	fissa
	2 volte/die	2 volte/die	2 volte/die	2 volte/die
Biodisponibilità (%)	6	80	50	50
Monitoraggio della coagulazione	No	No	No	No
Emivita (ore)	12–17	5–9	12	9-11
Clearance renale (%)	80	65	25	35
Interazioni	Inibitori della glicoproteina-P (P-gp) (a)	Inibitori combinati della P-gp e del CYP3A4 (b)	Inibitori potenti del CYP3A4 (b)	Inibitori del CYP3A4 (b)
Interazioni con alimenti o farmaci	Amiodarone, Chinidina, Verapamil	Ritonavir, Ketoconazolo	Claritromicina	NR

Modificata da: Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Aug;86(2):139-46. Epub 2009 Jun 24. Review. e Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: A review of the literature. *Thromb Res.* 2012 Jan 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22264937

I nuovi anticoagulanti orali: nuova era o nuova opzione?

Tabella 6.

A. L'affollamento delle pubblicazioni sui nuovi ACO

N° citazioni per quattro nuovi ACO, (consultazione Pub Med, accesso del 29 gennaio 2012)

Nuovi ACO	Anno prima citazione in PubMed	N° complessivo citazioni	N° citazioni per 'Reviews'	N° citazioni per 'Clinical trials'
Dabigatran	2002	625	216	34
Rivaroxaban	2005	475	176	44
Apixaban	2006	229	101	17
Edoxaban	2009	51	20	10
Totale		1380	513	105

B. Citazioni nel corso degli ultimi due anni

(consultazione PubMed, dal 01.01.2010 al 29 gennaio 2012)

Nuovi ACO	N° complessivo citazioni	N° citazioni per 'Reviews'	N° citazioni per 'Clinical trials'
Dabigatran	424	143	15
Rivaroxaban	298	112	17
Apixaban	171	70	12
Edoxaban	48	20	10
Totale	941	345	54

Tabella 7. Maggiori trials di fase III con pubblicazioni nel corso degli ultimi due anni

Nuovi ACO	Fibrillazione Atriale RE-LY	Tromboembolismo	Sindrome coronarica acuta
Dabigatran	RE-LY RE-COVER	RE-NOVATE	
Rivaroxaban	ROCKET - AF	ODIXa-DVT EINSTEIN DVT e Extension study MAGELLAN	ATLAS ACS 2-TIMI 51
Apixaban	ARISTOTLE AVERROES	ADOPT ADVANCE 1 - 2 - 3	APPRAISE-1 - 2
Edoxaban	ENGAGE AF - TIMI 48		

Scheda 1. Dabigatran e Fibrillazione Atriale

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–51.

Contesto

Il warfarin riduce il rischio di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, ma aumenta il rischio di emorragia e il suo impiego è difficoltoso. Il dabigatran è un nuovo inibitore orale diretto della trombina.

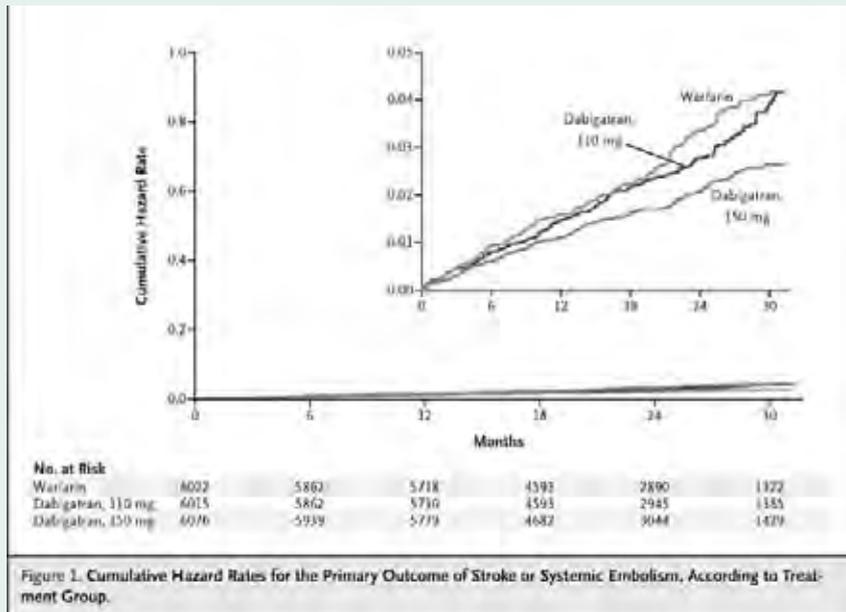


Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36
Life-threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80
Non-life-threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67
Net clinical benefit outcome‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64

Conclusioni

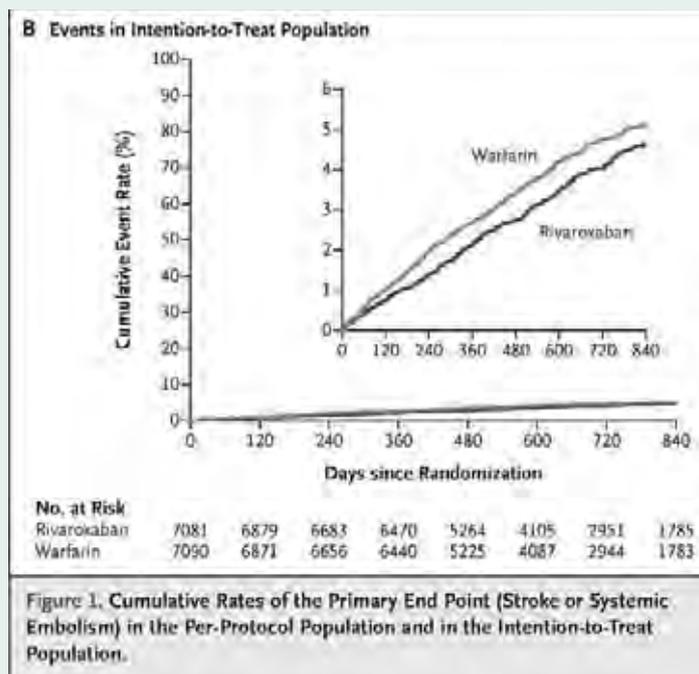
Nei pazienti con fibrillazione atriale, il dabigatran somministrato alla dose di 110 mg si è associato ad una frequenza di ictus ed embolismo sistemico simile al warfarin, ma con una frequenza minore di emorragie maggiori. Il dabigatran alla dose di 150 mg, rispetto al warfarin, si è associato ad una frequenza minore di ictus ed embolismo sistemico, ma ad una frequenza simile di emorragie maggiori. (ClinicalTrials.gov numero, NCT00262600.)

Scheda 2. Rivaroxaban e Fibrillazione Atriale

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365(10):883-91. Epub 2011 Aug 10.

Contesto

L'uso del warfarin riduce la frequenza di ictus ischemico nei pazienti con fibrillazione atriale, ma richiede un frequente monitoraggio ed aggiustamento della dose. Il rivaroxaban, un inibitore orale del fattore Xa, potrebbe fornire un'anticoagulazione più regolare e prevedibile (affidabile) rispetto al warfarin.



Variable	Rivaroxaban (N = 7111)		Warfarin (N = 7125)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding [‡]	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.01 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥ 2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding [¶]	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.3	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

Conclusioni

Nei pazienti con fibrillazione atriale, il rivaroxaban è stato non inferiore al warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi nel rischio di sanguinamento maggiore, nonostante i sanguinamenti intracranici e fatali si siano verificati meno frequentemente nel gruppo rivaroxaban. (Finanziato da Johnson & Johnson e Bayer; ROCKET AF ClinicalTrials.gov numero, NCT00403767.)

Scheda 3. Apixaban e Fibrillazione Atriale

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avszum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerald M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15; 365(11):981-92. Epub 2011 Aug 27.

Contesto

Gli antagonisti della vitamina K sono altamente efficaci nel prevenire l'ictus in pazienti con fibrillazione atriale ma hanno diversi limiti. L'apixaban è un nuovo inibitore orale del fattore Xa che ha dimostrato di ridurre il rischio di ictus nella popolazione simile in confronto con l'aspirina.

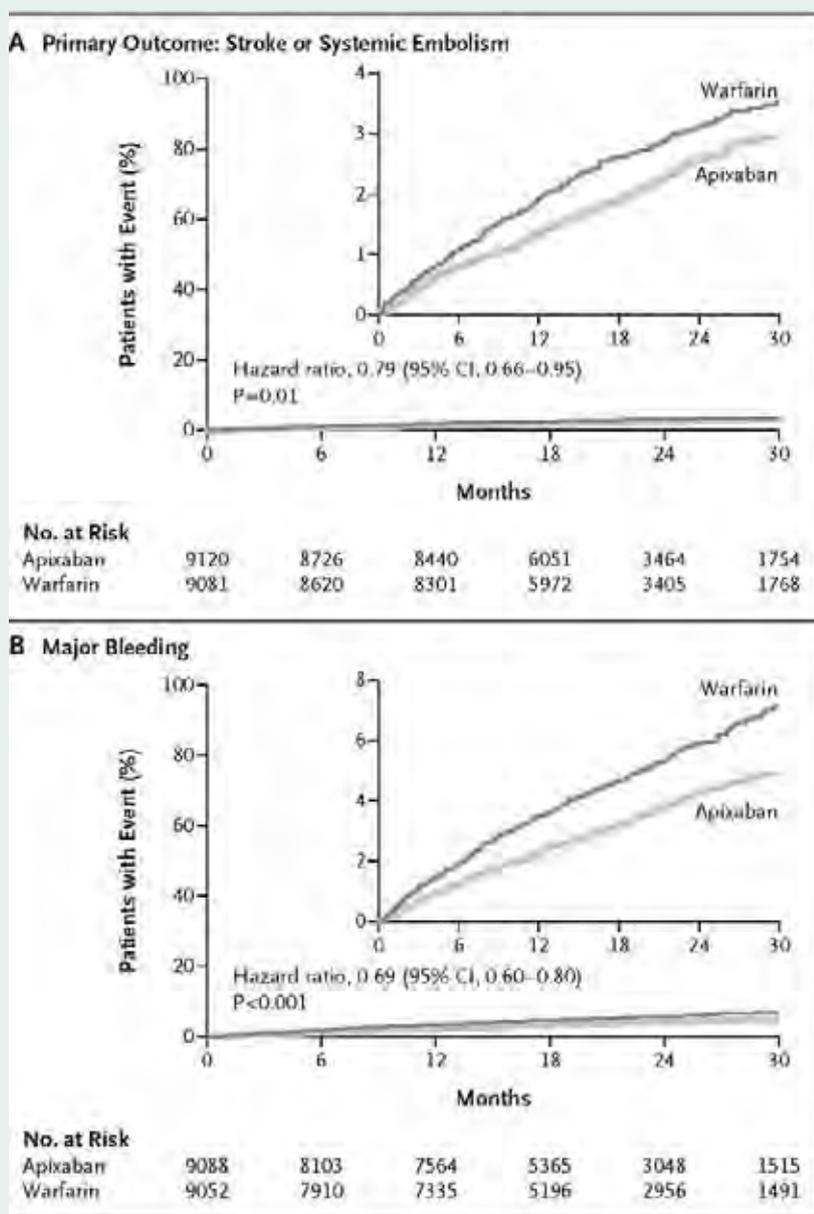


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier per l'outcome primario di efficacia e sicurezza. L'outcome primario di efficacia (Panel A) era l'ictus o l'embolismo sistemico. L'outcome primario di sicurezza (Panel B) era il sanguinamento maggiore, come definito in accordo con i criteri della International Society on Thrombosis and Haemostasis. L'insero in ogni riquadro mostra gli stessi dati su un segmento dell'asse y ingrandito.

Conclusioni

Nei pazienti con fibrillazione atriale, l'apixaban è risultato superiore al warfarin nel prevenire l'ictus e l'embolismo sistemico, ha causato meno sanguinamenti e si è associato ad una minore mortalità. (Finanziato da Bristol-Myers Squibb e Pfizer; ARISTOTLE ClinicalTrials.gov numero, NCT00412984.)

Scheda 4: Dabigatran e prevenzione di Tromboembolismo Venoso

Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al. Dabigatran versus enoxaparina for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010; 126:175–82.

Contesto

Tre studi randomizzati controllati in doppio cieco hanno confrontato il dabigatran, un inibitore orale diretto della trombina, con l'enoxaparina nella prevenzione primaria del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia plastica totale elettiva del ginocchio e dell'anca.

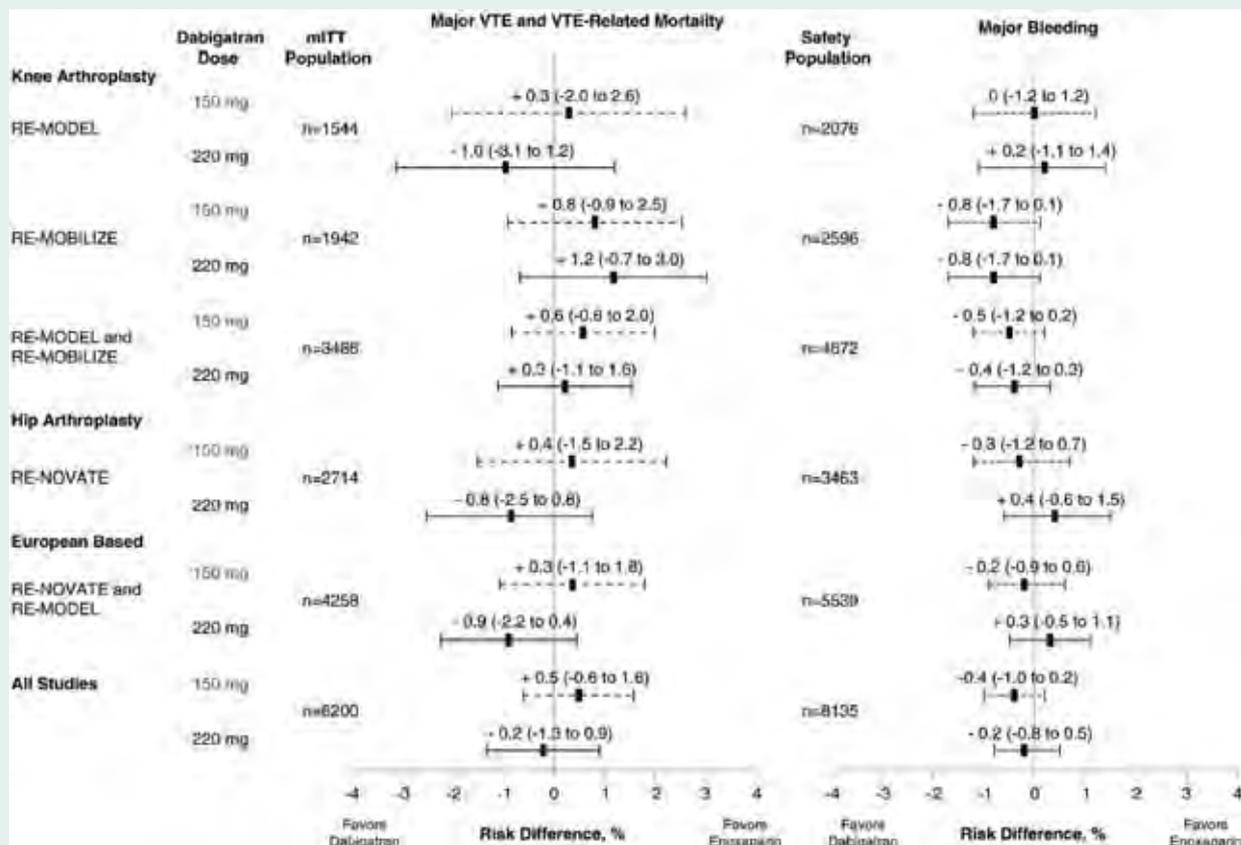


Fig. 1. Differenza di rischio e IC 95% di dabigatran (150 mg o 220 mg) versus enoxaparina nel tromboembolismo maggiore e mortalità TVE-correlata, e sanguinamento maggiore.

Homogeneity test for major VTE and VTE-related mortality (fixed effects model): For analysis of all three studies $P=0.20$, $I^2=37\%$ (220 mg) and 0.91 , $I^2=0\%$ (150 mg); for analysis of the European-based trials (RE-MODEL+RE-NOVATE) $P=0.94$, $I^2=0\%$ (220mg) and 0.96 , $I^2=0\%$ (150mg); and for analysis of the knee arthroplasty trials (RE-MODEL+RE-MOBILIZE) $P=0.14$, $I^2=54\%$ (220mg) and 0.72 , $I^2=0\%$ (150mg). Homogeneity test for major bleeding (fixed effects model): For all three studies $P=0.19$, $I^2=40\%$ (220mg) and 0.54 , $I^2=0\%$ (150 mg); for analysis of the European-based trials (RE-MODEL+RENOVATE) $P=0.75$, $I^2=0\%$ (220 mg) and 0.74 , $I^2=0\%$ (150 mg); and for analysis of the knee arthroplasty trials (RE-MODEL+RE-MOBILIZE) $P=0.22$, $I^2=34\%$ (220 mg) and 0.30 , $I^2=6\%$ (150mg).

Conclusioni

Il dabigatran orale si è dimostrato efficace come l'enoxaparina sottocute nel ridurre il rischio di tromboembolismo (TEV) maggiore e di mortalità TEV correlata dopo chirurgia plastica del ginocchio o dell'anca ed ha un simile profilo di sanguinamenti.

Scheda 5. Rivaroxaban e Sindrome Coronarica Acuta

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5; 366(1):9-19. Epub 2011 Nov 13.

Contesto

Le sindromi coronariche acute derivano dall'aterosclerosi coronarica con una trombosi sovrapposta. Siccome il fattore Xa gioca un ruolo centrale nella trombosi, l'inibizione del fattore Xa mediante rivaroxaban a bassa dose potrebbe migliorare gli esiti cardiovascolari nei pazienti con sindrome coronarica acuta recente.

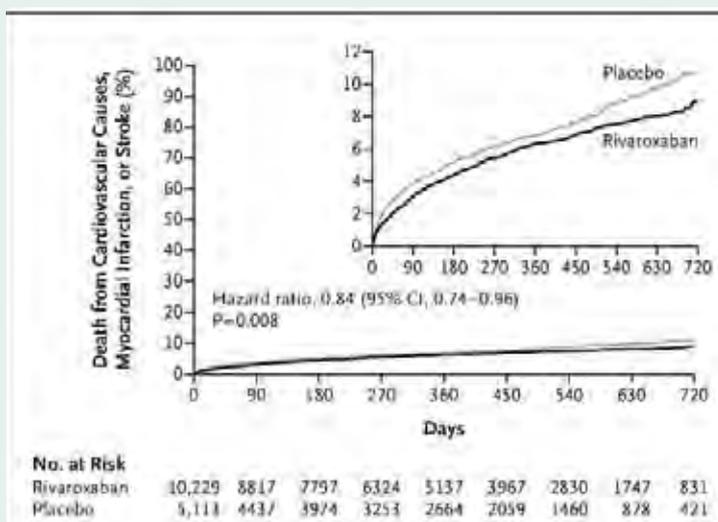


Figure 1. Incidenza cumulativa dell'end point primario di efficacia. L'end point primario di efficacia consiste di morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus. In accordo coi risultati, l'end point composito dovrebbe essere evitato in 1 paziente su 56 trattati per 2 anni con rivaroxaban. Il valore di P è per l'analisi modificata patients intention-to-treat. P = 0,002 per l'analisi intention-to-treat.

Table 2. Kaplan–Meier Estimates and Hazard Ratios for Efficacy and Safety End Points.*

End Point	Rivaroxaban			Placebo (N = 5113)
	2.5 mg Twice Daily (N = 5114)	5 mg Twice Daily (N = 5115)	Combined (N = 10,229)	
Efficacy				
<i>number (percent)</i>				
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke — primary end point	313 (9.1)	313 (8.8)	626 (8.9)	376 (10.7)
Death from cardiovascular causes	94 (2.7)	132 (4.0)	226 (3.3)	143 (4.1)
Myocardial infarction	205 (6.1)	179 (4.9)	384 (5.5)	229 (6.6)
Stroke				
Any	46 (1.4)	54 (1.7)	100 (1.6)	41 (1.2)
Ischemic	30 (1.0)	35 (0.9)	65 (0.9)	34 (1.0)
Deaths from any cause, myocardial infarction, or stroke — secondary end point	520 (9.3)	521 (9.1)	1041 (9.2)	586 (11.0)
Death from any cause	103 (2.9)	142 (4.4)	245 (3.7)	153 (4.5)
Stent thrombosis	47 (2.2)	51 (2.3)	98 (2.3)	72 (2.9)
	(N = 5115)	(N = 5110)	(N = 10,225)	(N = 5125)
Safety				
TIMI major bleeding not associated with CABG	65 (1.8)	82 (2.4)	147 (2.1)	19 (0.6)
TIMI minor bleeding	32 (0.9)	49 (1.6)	81 (1.3)	20 (0.5)
TIMI bleeding requiring medical attention	492 (12.9)	637 (16.2)	1129 (14.5)	282 (7.5)
Intracranial hemorrhage	14 (0.4)	18 (0.7)	32 (0.6)	5 (0.2)
Fatal bleeding	6 (0.1)	15 (0.4)	21 (0.3)	9 (0.2)

Conclusioni

Nei pazienti con una sindrome coronarica acuta recente, il rivaroxaban riduce il rischio dell'obiettivo composito di morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico o ictus. Il rivaroxaban aumenta il rischio di sanguinamento maggiore ed emorragia intracranica, ma non il rischio del sanguinamento fatale. (Finanziato dal Johnson & Johnson and Bayer Healthcare; ATLAS ACS 2–TIMI 51 ClinicalTrials.gov n°, NCT00809965.)

3. Conclusioni di ricerca

- Una lettura attenta della più recente revisione complessiva del capitolo dei nuovi ACO⁽⁶⁾, e degli editoriali che hanno accompagnato e discusso tutti i trial che sono stati presentati nelle schede modello^(1,2,11);
- la considerazione della forte controversia che ha accompagnato la registrazione negli USA di una delle dosi del dabigatran;
- le osservazioni generali sulla discutibilità, certo parziale “rappresentatività” epidemiologica delle popolazioni considerate, formulate nella sezione “Sguardi” di questa review; sembrano suggerire le seguenti conclusioni:

1. Non c'è dubbio che i “nuovi” ACO debbano essere visti come “opzioni” nuove ed importanti per la gestione dei problemi clinici per i quali una strategia anticoagulante deve essere ottimizzata.
2. La forbice tra le novità delle “opzioni” e una novità di “era” rimane sostanzialmente aperta. Il confronto con le conclusioni dei maggiori studi controllati che si sono proposti nella sezione precedente mostra chiaramente che con la parziale (certa?) eccezione dell'apixaban, i nuovi ACO non sembrano andare molto al di là di una non-inferiorità rispetto alle strategie esistenti. Il caso del ticagrelor nel settore de-

gli antitrombotici che ha visto le sue promesse di assoluta novità ridursi ad un profilo fortemente incerto in termini di profilo di beneficio/rischio (e certo di costi) (v. la Bussola di questo numero) può essere preso come un utile, realistico caveat, così come le analisi fatte su sottogruppi importanti della popolazione principale del RE-LY⁽¹²⁾.

3. Nei più recenti e autorevoli commenti disponibili nella letteratura, sembra esserci un consenso generale sul fatto che la disponibilità delle nuove “opzioni” può e deve essere un punto di partenza per una strategia combinata di valutazioni prospettiche dove si integra una strategia di outcome effectiveness con un monitoraggio del rischio⁽¹³⁾.
4. Per la fibrillazione atriale sembra specificamente imprescindibile l'adozione per ricerche prospettiche di lungo periodo, una stratificazione delle popolazioni basata sui criteri di inclusione suggeriti dal CHA2DS2-Vasc, per produrre dati attendibili sul profilo beneficio-rischio attribuibile alle popolazioni con diversi livelli di rischio. Nella stessa direzione sembra dover andare una valutazione dei nuovi ACO nella sindrome coronarica acuta, per le quali le strategie terapeutiche sono già molto affollate anche dai farmaci antitrombotici.
5. E' logico attendersi (in continuità con l'intensità di pubblicazioni ricordate nella *Tabella 6A e B*)

un tempo fitto di altri dati e revisioni sistematiche, derivati sia dagli studi ancora in corso, che da sottoanalisi, che permetteranno un “aggiustamento” progressivo delle strategie raccomandate, con una forte attenzione anche ai problemi di costo, soprattutto per terapie croniche⁽¹⁴⁾. Sarebbe auspicabile – forse troppo ottimistico? – una presenza importante di ricerca da parte di sistemi sanitari pubblici, nella logica che è stata proposta – anche se non sempre nè tanto applicata – per i “nuovi” farmaci oncologici, e per gli anti-TNF nelle loro diverse indicazioni.

6. In fondo sarebbe proprio questo uno dei modi per fare delle nuove opzioni una nuova era caratterizzata dal trasferimento controllato delle innovazioni farmacologiche alle popolazioni che più specificamente ne hanno bisogno: gli scenari di personalizzazione-targeting individuali e collettivi, diventerebbero un obiettivo serio non di raccomandazioni ma di concreti esercizi epidemiologici di ricerca-formazione permanente che producono dati solidi. Si tratta evidentemente di credere che una prospettiva di questo tipo possa essere realizzata in un tempo che vede allargarsi la forbice più di fondo e più generale tra una (decescente) progettualità di salute pubblica, e una (reiterata) aggressività diagnostico-terapeutica.

Bibliografia

1. del Zoppo GJ, Eliasziw M. New options in anticoagulation for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):952-3.
2. Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):1052-4.
3. Lepore V, Tognoni G. Sclerosi Multipla come scenario esemplare di “innovazione”. *Informazioni sui Farmaci*. 2011;35:33-40.
4. Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Aug;86(2):139-46.
5. Van de Werf F. Inhibitors of the Platelet Thrombin Receptor: Will They Live up to Their Promises? *Circulation*. 2011;123:1833-1835.
6. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: A review of the literature. *Thromb Res*. 2012 Jan 19. [Epub ahead of print]
7. Tognoni G. OWS. *Informazioni sui Farmaci* 2011; 35:81-2.
8. <http://www.spread.it/node/727>, modificato, accesso del 24.01.2012
9. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehq278
10. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA. *Eur Heart J*. 2011 Sep;32(18):2282-9.
11. Vassiliou VS. Apixaban versus warfarin in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):88.
12. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly SJ. Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation*. 2012 Feb 7;125(5):669-76.
13. Scurti V, Romero M, Tognoni G. A plea for a more epidemiological and patient-oriented pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;68(1):11-9.
14. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011 Oct 31;343:d6333. doi: 10.1136/bmj.d6333.

Nimesulide...perché parlarne ancora?

Tra il 1985 e il 2008, all'European Committee for Human Medicinal Products (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) sono stati riportati 574 casi di danno epatico grave da nimesulide, 17 dei quali hanno richiesto un trapianto del fegato¹.

Questi dati consentono ancora di definirlo "un antinfiammatorio con un rapporto beneficio rischio accettabile"?

Informazioni sui Farmaci si è già occupato della nimesulide in più di un'occasione^{2,3}, così come altre riviste indipendenti. Perché allora tornare sulla vicenda?

La prima ragione sta nel fatto che l'autorità regolatoria europea per ben 3 volte ha ritenuto di non dover intervenire drasticamente e questa sua pervicacia nel considerare le reazioni avverse della nimesulide un peso "ancora sopportabile dalla comunità rispetto ai benefici ottenibili" non tutela i diritti di salute dei cittadini. In secondo luogo perché in Italia i medici continuano a prescriberla e i cittadini ad utilizzarla.

Un articolo pubblicato sulla rivista *Adverse Drug Reaction Bulletin* titolava: "Ritiro dei farmaci dal mercato per ragioni di sicurezza: come viene deciso se un farmaco è troppo pericoloso?"⁴. Una domanda semplice a cui però non è altrettanto semplice rispondere. Per capirne di più può essere utile approfondire alcuni punti importanti che riguardano

1. la valutazione della sicurezza di un farmaco prima della sua commercializzazione
2. le decisioni inerenti il ritiro di un farmaco dal mercato
3. il profilo beneficio/rischio di un farmaco

Punto 1. Per diverse ragioni "le procedure che portano a stabilire il grado di sicurezza di un nuovo farmaco non sono una scienza esatta"⁴. Per conoscere il profilo completo degli eventi avversi di un farmaco gli studi preliminari non bastano. Prima che un farmaco arrivi in farmacia, i suoi effetti vengono

valutati mediamente su circa 3.000 pazienti, numero che consente di osservare, con una certezza del 95%, un evento avverso che si verifica in 1 paziente su 1.000 trattati⁴. Ciò significa che le reazioni avverse rare non vengono rilevate. Dovrebbe essere ormai noto che "Molti effetti indesiderati gravi dei farmaci si manifestano così di rado, forse solo una volta su diverse migliaia di soggetti, che non si riescono a rilevare sul numero relativamente modesto di pazienti (poche migliaia) inclusi negli studi regolativi. Per individuare eventi simili dovrebbero essere arruolate da decine a centinaia di migliaia di pazienti, ma questo rende gli studi molto più dispendiosi (e poco convenienti per le ditte) in termini di tempo e denaro. Prima della sua commercializzazione, quindi, un farmaco viene studiato su un campione limitato di pazienti, spesso selezionati, che in genere non hanno più di una malattia e non assumono altri farmaci (perciò poco rappresentativi delle condizioni reali in cui il farmaco verrà utilizzato). Per questo nella pratica clinica possono emergere eventi avversi rari non riscontrati negli studi clinici iniziali"⁵.

Altre variabili che entrano in gioco possono essere gli errori nell'interpretazione dei risultati⁶ e, soprattutto, l'accelerazione dei processi regolativi. Tutte le agenzie regolatorie subiscono pressioni perché le richieste di autorizzazione dei farmaci siano esaminate in modo rapido. Si stima che per ogni mese di riduzione nel tempo di approvazione ci si possa aspettare un aumento dell'1% delle segnalazioni attese di

ospedalizzazione per reazioni avverse da farmaco e del 2% delle segnalazioni attese di morte per effetti indesiderati⁴.

Punto 2. Nei diversi Paesi, le agenzie regolatorie, pur disponendo dei dati necessari alla valutazione della sicurezza, non hanno lo stesso potere decisionale in tema di ritiro di farmaci dal mercato⁴. In Canada, ad esempio, il Ministero della Sanità ha facoltà di ritirare un farmaco con decisione unilaterale, mentre l'FDA statunitense contratta con la ditta produttrice la decisione di ritirare volontariamente il farmaco dal commercio, mitigando così l'impatto negativo che avrebbe un provvedimento ufficiale di sospensione. Queste negoziazioni risultano però spesso lunghe e a volte esitano in compromessi che evitano il ritiro del farmaco. In Europa, ogni Paese può decidere autonomamente il ritiro di un farmaco dal mercato per ragioni di sicurezza. Dopo che un Paese ha ritirato un farmaco, l'EMA è tenuta ad avviare una revisione del profilo beneficio/rischio di quel farmaco e ad esprimere una opinione sulla necessità di implementare o meno in tutta Europa il provvedimento di sospensione. Com'è successo 3 volte, quanto deciso dal singolo Paese non viene modificato da un parere diverso dell'EMA: in Irlanda, Spagna e Finlandia, la nimesulide è stata ritirata e non è più in commercio.

Punto 3. Quantità e qualità dei dati che suggerirebbero di ritirare un farmaco dal mercato per ragioni di sicurezza, dovrebbero essere le stesse ovunque, ma non trovano d'accordo neppure gli addetti ai lavori, soprat-

tutto quando l'efficacia del farmaco è ben documentata.

In secondo luogo vi è una larga sproporzione tra i fondi destinati alla sorveglianza post-marketing e quelli molto più ingenti destinati ai procedimenti di autorizzazione all'immissione in commercio. A causa delle risorse limitate, le autorità preposte possono incontrare difficoltà nell'effettuare il follow-up delle informazioni ricevute⁴.

Terzo aspetto, e non ultimo, riguarda le modalità di identificazione e raccolta delle segnalazioni degli effetti indesiderati. Ad oggi non c'è un metodo sicuro di rilevazione e si continua a discutere su quale sia il più efficace tra i diversi disponibili⁵. Per quanto riguarda gli Stati Uniti, per esempio, secondo quanto affermato dal Goodman & Gilman's "un numero elevato di medici non sa che la FDA ha un sistema di segnalazione degli effetti indesiderati anche se il sistema è stato ripetutamente pubblicizzato sui giornali più importanti"⁵.

Tornando alla nimesulide, perché continua ad essere tanto utilizzata, in Italia soprattutto più che altrove? Una prima spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che l'EMA continua ad inviare informazioni che, pur limitando di volta in volta indicazioni, dosaggi, confezioni, modalità di dispensazione, sembrano relativamente tranquillizzanti. L'ultima, di giugno 2011, concludeva che "i benefici dei farmaci a base di nimesulide continuano a superare i rischi del trattamento dei pazienti con dolore acuto e dismenorrea primaria. Comunque questi farmaci non dovrebbero essere usati per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi". [N.d.R. Nel febbraio 2012,

l'AIFA ha fatto seguito alle raccomandazioni negative dell'EMA eliminando "il trattamento delle osteoartrosi" dalle indicazioni registrate della nimesulide.]

In secondo luogo, l'informazione in materia di farmacovigilanza è spesso inadeguata a raggiungere tutti gli operatori sanitari. La nimesulide ne è solo un esempio. Su questo farmaco l'informazione che i medici italiani hanno ricevuto non è stata probabilmente sufficiente, mentre i farmacisti l'hanno recepita più per le implicazioni normative legate alla spedizione delle ricette che per il problema della sicurezza che ne era all'origine. Lo stesso Bollettino del Ministero della Salute si è limitato a riportare le decisioni dell'EMA, lasciando alla volontà/possibilità del singolo medico l'eventuale approfondimento della vicenda.

Altro aspetto, certamente non meno importante, è la mancanza di informazioni indipendenti per i cittadini. In Italia non esistono riviste affidabili come *Worst Pills&Best Pills News* destinate ai cittadini, i quali spesso si illudono di poter trovare tutto su Internet (in più di 20 schermate si trova soltanto quello che della nimesulide dicono l'AIFA e l'EMA), ma non ciò che si legge ad esempio su riviste indipendenti come *La Revue Prescrire* o la stessa *Informazioni sui Farmaci*. Le riviste destinate al grande pubblico trattano i farmaci come altri beni di consumo: un farmaco nuovo è migliore dei precedenti perché più "avanzato", mentre occorrerebbe guardarlo con il sospetto che si deve a uno sconosciuto. Eppure è già stato detto nell'Ottocento che "poco saggio è il medico che usa per primo un farmaco nuovo e che ne abbandona per ultimo uno vecchio".

Perché quindi pensiamo che sia inaccettabile mantenere in commercio la nimesulide? Perché significa esporre inutilmente i pazienti ad un rischio che, pur se raro, può essere molto grave e perché sono disponibili numerose altre opzioni terapeutiche altrettanto efficaci e più sicure. In particolare tra i FANS, i due composti dotati di maggiore sicurezza dal punto di vista gastrointestinale e cardiovascolare sono il naproxene e l'ibuprofene (a dosi medio-basse).

Che anche i cittadini/pazienti abbiano la loro parte nel largo uso di nimesulide che si fa nel nostro paese è indubbio. Molti medici riferiscono che le richieste da parte di loro assistiti sono pressanti e spesso si trovano in difficoltà nel negare la prescrizione del farmaco. Per conciliare informazione corretta e potere dissuasivo un medico di medicina generale potrebbe far questo:

1. mettere al corrente il proprio assistito dei rischi di danni epatici potenzialmente molto gravi che la nimesulide può causare;
2. informarlo dell'esistenza di farmaci altrettanto efficaci e più sicuri;
3. in caso di manifesta volontà a utilizzare il farmaco, chiedere al paziente di mettere per iscritto la propria intenzione pur consapevole dei rischi connessi.

Questo documento di "consenso informato" (conservato nella cartella clinica individuale) è più che mai coerente con le raccomandazioni dell'autorità regolatoria europea e garante nei confronti della responsabilità professionale del medico.

Bibliografia

1. Nimesulide: patients still exposed to a risk of severe hepatitis. *Prescrire International* 2011; 20: 125.
2. Miselli M. Nimesulide: aspettando Godot. *Informazioni sui farmaci* 2007; 31:102.
3. Miselli M. FANS, COX-2 inibitori e nimesulide. Il punto della situazione. *Informazioni sui farmaci* 2008; 32:128.
4. Ritiro dei farmaci dal mercato per ragioni di sicurezza: come viene deciso se un farmaco è troppo pericoloso? *ADRB* 2006; 169:677.
5. Suzanne M. Rivera and Alfred Goodman Gilman. Drug invention and the pharmaceutical industry. In Goodman&Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics*. XII ed. New York, 2011, p. 716.
6. Martin Eric W et al. *Hazards of Medication*. Philadelphia 1971, Lippincott

Note informative commentate per i medici di medicina generale

A cura del Comitato di Redazione del Gruppo di Lavoro sull'Uso dei farmaci della AUSL di Reggio Emilia*

Le Note commentate che seguono sono state elaborate da un gruppo interdisciplinare all'interno del quale trovano larga rappresentanza medici di medicina generale e pediatri. Vengono pubblicate in modo cumulativo per ragioni redazionali, ma sono state singole tappe informative rivolte ai MMG di Reggio Emilia all'interno di un percorso svoltosi nei primi 6 mesi del 2011. Non si tratta di un aggiornamento dello stato delle conoscenze né il punto di vista della medicina generale su un argomento clinico-assistenziale d'attualità o dibattuto nella letteratura scientifica. L'originalità di queste Note risiede nel modo con cui un gruppo di MMG percepisce e affronta i problemi aperti che emergono dall'incrocio critico tra i dati di mercato, la promozione delle ditte produttrici e i risultati degli studi. Le motivazioni che di volta in volta hanno sotteso la scelta del tema provenivano da fattori contingenti locali o da iniziative/progetti specifici.

Antidepressivi ad infradiciottenni

La prescrizione di farmaci antidepressivi ai pazienti sotto i 18 anni di età richiede al medico particolare attenzione per garantire un utilizzo efficace e sicuro. Numerosi studi clinici documentano infatti una maggiore frequenza di comportamenti correlati al suicidio in minori trattati con antidepressivi. Una prima metanalisi effettuata su 24 studi controllati, riguardanti 9 antidepressivi diversi per un totale di 4.582 pazienti pediatrici, aveva indicato che nei bambini e adolescenti trattati con antidepressivi la probabilità di sviluppare suicidalità (ideazioni e comportamenti suicidari) è qua-

si doppia rispetto a quelli trattati con placebo¹. Le diagnosi erano depressione, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo di ansia generalizzato, disturbo da deficit di attenzione/iperattività¹.

Questa analisi ha rappresentato la fase finale di una revisione operata dall'ente regolatorio americano, la FDA, che nell'ottobre del 2004 aveva portato all'inserimento di un black box warning sugli stampati degli antidepressivi. Nel 2005, l'AIFA aveva adottato un analogo provvedimento imponendo alle aziende produttrici di riportare nelle schede tecniche avvertenze specifiche.

Una recente revisione sistematica della Cochrane realizzata su 12 studi condotti in bambini e adolescenti tra i 6 e i 18 anni affetti da depressione maggiore trattati con SSRI dimostra l'efficacia di questi farmaci nel miglioramento dei sintomi, ma conferma la loro propensione a causare un aumento significativo del rischio di suicidalità².

Un'analisi dei Riassunti Caratteristiche Prodotto (RCP) dei farmaci antidepressivi ha permesso di rilevare che non è possibile l'impiego in pazienti infradiciottenni di: antidepressivi triciclici, trazodone,

* Busani Corrado, Chiari Corrado, Davoli Daniela, Ferretti Alessandra, Ferretti Tiziano, Gandolfi Alberto, Gigliobianco Andrea, Marconi Bettina, Miselli Mauro, Navazio Alessandro, Pellati Morena, Riccò Daniela, Viaroli Mario

duloxetina.

Per quanto riguarda gli antidepressivi SSRI si configurano possibilità diverse, possono essere utilizzati:

Fluoxetina in caso di depressione maggiore in bambini oltre gli 8 anni di età (con diagnosi e Piano Terapeutico rilasciato da centri autorizzati individuati dalla Regione);

Fluvoxamina nel disturbo ossessivo-compulsivo in bambini oltre gli 8 anni di età;

Sertralina nel disturbo ossessivo-compulsivo in bambini oltre i 6 anni di età.

Gli RCP riportano inoltre che l'uso in età pediatrica/adolescenziale per particolari esigenze cliniche è possibile per paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, reboxetina, mirtazapina, mianserina, e per fluoxetina, fluvoxamina e sertralina per indicazioni diverse rispetto a quelle sopraccitate. Tali esigenze cliniche si configurano come impieghi *off-label* e per ogni caso va verificata

la presenza di risultati positivi di studi almeno di fase II in conformità alla normativa vigente.

Il senso finale è che in qualunque condizione, formalmente autorizzata o meno, l'uso di antidepressivi nei giovani non deve essere una delega al farmaco, ma richiede l'adozione di una serie di misure (a partire dalla collaborazione tra specialista e medico di medicina generale) volte a mantenere il paziente sotto stretto controllo.

Bibliografia

1. Hammad TA et al. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:332-9.
2. Hetrick S et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Reviews* 2007; Issue 3. No. CD004851.

Antidepressivi negli anziani nella medicina generale

Gli antidepressivi, in particolare gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), sono diventati una delle classi di farmaci più utilizzati nella medicina generale, anche nei pazienti di età avanzata.

Che oggi la prescrizione si concentri quasi totalmente sui composti di ultima generazione non sorprende: le ditte produttrici li hanno sempre presentati come più maneggevoli rispetto ai triciclici, ormai relegati ad un ruolo residuale. Negli anziani, i nuovi antidepressivi sono stati impiegati più "sulla fiducia" che su prove solide della loro migliore tollerabilità. Gli anziani, si sa,

presentano condizioni specifiche, dalle modifiche fisiologiche legate all'età, alle comorbilità, al politrattamento, che li espongono maggiormente ai danni da farmaci. Per questo motivo gli anziani vengono spesso esclusi dagli studi che tendono ad essere di breve durata e ad arruolare pochi pazienti selezionati.

Le informazioni disponibili sino al 2009 (metanalisi della Cochrane aggiornata al 2006) indicavano una sostanziale sovrapponibilità clinica tra SSRI e triciclici e un minore tasso di sospensioni del trattamento causato da eventi avversi per gli SSRI¹. Ora, senza voler entrare nel merito della

decisione di impiegare o meno un antidepressivo che compete ogni singolo medico, ci pare opportuno segnalare alcune evidenze recenti, una in particolare ricavata su un numero importante di pazienti ambulatoriali osservati per molto tempo, che modifica il convincimento comune della peggior tollerabilità dei triciclici.

Uno studio di coorte inglese, condotto su oltre 60.000 pazienti ultra65enni, *seguiti per più di 10 anni* da 570 medici di medicina generale, ha messo in evidenza che i nuovi antidepressivi si associano a frequenti e gravi effetti indesiderati molto più di quanto non accada con i triciclici². Gli eventi

avversi sono stati correlati alle diverse classi di antidepressivi ed è stato valutato il rischio rispetto al gruppo di controllo che non faceva uso di antidepressivi. Complessivamente, gli SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina) hanno comportato un maggior rischio di *cadute* e di *iponatremia*. Venlafaxina, mirtazapina e trazodone si sono associati ad una maggiore incidenza di *mortalità per tutte le cause, tentativo suicidio/autolesionismo, ictus/TIA, fratture e convulsioni*. Gli antidepressivi triciclici hanno causato meno effetti indesiderati e sono risultati i più sicuri. In particolare, il rischio assoluto/anno per *mortalità da tutte le cause* è stato del 7% negli anziani non trattati con antidepressivi, 8% con i triciclici,

10,6% con gli SSRI e 11,4% con gli altri antidepressivi. Lo studio conclude che i benefici e i rischi dei differenti antidepressivi dovrebbero essere attentamente valutati (soprattutto nel primo mese di terapia, quando la depressione ha più probabilità di essere grave e nel mese successivo alla sospensione) quando vengono prescritti a pazienti anziani.

Una metanalisi del 2011 che ha valutato l'utilità del trattamento antidepressivo continuo nella prevenzione delle ricadute negli anziani, a fronte di una maggiore efficacia dei triciclici, non ha evidenziato differenze di tollerabilità tra SSRI e triciclici su tempi lunghi³.

Peraltro già precedentemente un

provvedimento dell'AIFA⁴ ha esteso le indicazioni dell'amitriptilina al trattamento del dolore neuropatico in base alle prove disponibili (che ne attestano una efficacia superiore ad altri farmaci registrati tipo gabapentina e pregabalin) e all'uso consolidato.

Per i triciclici, rimangono ovviamente valide le controindicazioni (pazienti con storia di infarto o con aritmie cardiache) e le avvertenze [inizio con dosi basse da assumere la sera (per sfruttare l'effetto sedativo) da aumentare gradualmente] e le precauzioni (pazienti con glaucoma e ipertrofia prostatica).

Bibliografia

1. Mottram P et al. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. Issue 1, No. CD005491.
2. Coupland C et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people : population based cohort study. *BMJ* 2011; *343*:d4551.
3. Kok R et al. Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. *Am J Ger Psychiatry* 2011; *19*:249-55.
4. Gazzetta Ufficiale 02/01/2009

INDICE ANNUALE 2011

Alitretinoina	pag.	23
Anticoagulanti nuovi	pag.	103
Antidepressivi ad infra18enni	pag.	117
Antidepressivi negli anziani	pag.	118
Antipertensivi nel diabetico	pag.	59
Certolizumab begol	pag.	3
Colistimetato	pag.	25
Denosumab	pag.	87
Desametasone intravitreale	pag.	63
Doripenem	pag.	5

Editoriali

- InFormAzione per tempi di tsunami. Appunti di lettura per il 2011	pag.	1
- Indignati e referendum: per una metodologia responsabile della produzione di evidenze	pag.	21
- Letture per l'estate, e oltre. Ricordando "Saggio sulla lucidità" (e "Cecità"?) (J.Saramago)	pag.	41
- Appunti per vivere -ragionevolmente? tempi irragionevoli	pag.	61
- OWS	pag.	81
- Dalla EBM alle linee-guida ... dalle priorità della ricerca al coinvolgimento dei pazienti In ricordo di Alessandro Liberati	pag.	83
- La necessità della libertà clinica	pag.	85
Eltrombopag	pag.	90
Emicrania: prevenzione	pag.	57
Etnie e farmaci	pag.	79
Fentanil pectina nasale	pag.	44
Fentanil soluzione nasale	pag.	31
Fingolimod	pag.	92
Golimumab	pag.	46
Indacaterolo	pag.	28
Ipertensione: <i>cum grano salis</i>	pag.	60
"Low T": una nuova malattia?	pag.	80
Malattia pneumococcica tra vecchi e nuovi vaccini	pag.	12

Mifamurtide	pag.	49
Nepafenac	pag.	8
Nimesulide	pag.	115
Ofatumumab	pag.	94
Ossicodone+Naloxone	pag.	10
Prednisone a rilascio modificato	pag.	51
Pressione arteriosa: come misurarla	pag.	58
Roflumilast	pag.	96
Sartani: le ultime	pag.	56
Sclerosi Multipla come scenario esemplare di "innovazione"	pag.	33
Silodosina	pag.	67
Statine in prevenzione primaria. Servono? A chi?	pag.	53
Stile di vita vs salute e rischi CV	pag.	70
Tapentadolo	pag.	65
Ticagrelor	pag.	98
Vinflunina	pag.	101
Vitamina D nel bambino	pag.	58

Area Farmacia

Melatonina nei bambini	pag.	1
Allergie crociate tra pollini e alimenti	pag.	3
Protettivi solari: per dissipare qualche dubbio	pag.	5
Glucosamina e condroitin solfato nell'osteoartrosi	pag.	7
PPI in gravidanza	pag.	9
Il rischio dei farmaci LA/SA	pag.	11
Nuove parole in farmacia: "cosmeceutici"	pag.	13
Farmaci e sindrome del QT lungo	pag.	15
Nanotecnologie e nano-farmaci: cosa sono?	pag.	17
Glicoproteina C: perché è importante?	pag.	19
I nutraceutici	pag.	21
Anticoagulanti e procedure dentarie	pag.	24

Informazioni sui Farmaci



L'immagine che è stata scelta come "marchio" del bollettino, nella sua rinnovata veste tipografica, in occasione dell'insediamento del nuovo Comitato di Redazione, riprende l'elemento iconografico della carta intestata delle Farmacie Comunali Riunite nei primi anni del '900. Il soggetto rappresenta una figura alata, angelica, quasi certamente una libera interpretazione della figura mitologica della dea greca della sanità Igea, che regge un serpente e ne sprema il veleno per raccogliarlo in una ciotola. Il veleno, in questo contesto, liberato dalla sua insita pericolosità attraverso il "filtro" della figura benefica che lo stringe, ha una valenza positiva perché rappresenta il "farmaco", parola che in greco significa sia "rimedio terapeutico" che "veleno". Il farmaco, ciò che ha il potere di curare, trae così la propria origine dal veleno che diventa non più simbolo di morte bensì di vita, un antidoto che aiuta a raggiungere lo stato di salute. Quindi il bene, la vita, la figura angelica/divinità guaritrice che "dominano" sul male, la morte, il serpente, trasformando il siero morbifero in rimedio salutare.

NOTIZIE AMMINISTRATIVE

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2012 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online	€ 60,00
- Individuale solo online	€ 50,00
- Copia singola e/o arretrata individuale	€ 12,00
- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.)	€ 85,00
- Istituzionale solo online	€ 75,00
- Copia singola e/o arretrata istituzionale	€ 15,00
- Estero	€ 95,00

ACCESSO ONLINE ANNO 2012

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con versamento sul c/c postale n. 11738424
o con invio di assegno bancario a: Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Farmacie Comunali Riunite - via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia
o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo
www.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente; oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati su *Informazioni sui Farmaci* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.

Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta od usata a scopo promozionale o pubblicitario.



Finito di stampare nel mese di Febbraio 2012 da Nerocolore di Correggio

In caso di mancato recapito restituire a
Farmacie Comunali Riunite - Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Il mittente si impegna a pagare le tasse dovute.

Euro 12,00