

Dobbiamo prescrivere statine agli over 70?

1

Statine **sì** o **no** negli over 70?

Le prove dirette degli effetti della terapia con statine nel contesto della prevenzione primaria tra i pazienti di età superiore ai 70 anni sono scarse. Il principio di precauzione suggerisce di attendere le prove che saranno fornite dagli RCT in corso prima di abbassare il cLDL negli anziani.



Malattia vascolare occlusiva?

- cardiopatia ischemica
- malattia cerebrovascolare
- malattia vascolare periferica ischemica

SÌ Prescrivere statine in prevenzione secondaria

NO Non prescrivere in prevenzione primaria

3

Editoriale

La dieta come cura per il diabete di tipo 2

Attraverso la modifica dello stile di vita dal diabete si può guarire. Gli inglesi lo hanno dimostrato e lo stanno mettendo in pratica. Che cosa aspetta il SSN italiano?

N.1 Guarire dal diabete di tipo 2

2

Non solo over 70...

Linee guida europee sul trattamento della dislipidemia non sono giustificate dalle prove esistenti



Dal 2014 il British Medical Journal cerca di ottenere i dati degli studi sulle statine per effettuare una revisione indipendente. Il resoconto della battaglia per la trasparenza dei dati

Una lettura più che consigliata!

In primo piano

In breve

Farmaci: una causa comune ma non riconosciuta di ipertensione

La seconda puntata dedicata al riflesso iatrogeno, ovvero al considerare in modo sistematico il farmaco come causa del disturbo, riguarda l'ipertensione arteriosa indotta da farmaci.

I nuovi farmaci antitumorali mantengono quello che promettono?

Un rapporto del sistema sanitario del Belgio risponde nuovamente a questa domanda, cercando di capire sia se i soldi che stiamo spendendo sono investiti bene.

La non aderenza terapeutica

Di solito si pensa che sia solo un problema. Ben venga quindi questo articolo sulla non-aderenza informata e intenzionale, ovvero sulla scelta deliberata del paziente di non assumere i farmaci prescritti.

N.2 Riflesso iatrogeno

N.3 Farmaci antitumorali



Guarire dal diabete di tipo 2

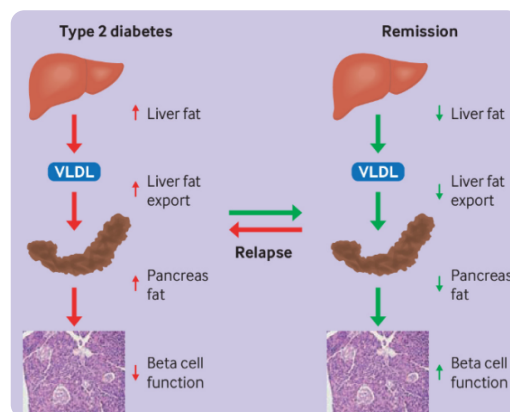
Da anni sappiamo che il diabete si presenta in persone sovrappeso/obese, ma sino a poco tempo fa si pensava che il diabete mellito di tipo 2 fosse una malattia progressiva e irreversibile. Più recentemente la chirurgia bariatrica ci ha insegnato che il diabete può guarire in un elevata percentuale di casi, anche se al costo di varie complicazioni legate alla chirurgia. Ma negli ultimi 12 anni, una serie di studi hanno chiarito il meccanismo che causa la malattia e oggi sappiamo che il processo che causa il diabete può essere invertito perdendo circa 15 kg di peso e mantenendo il peso raggiunto.

Che cosa determina il diabete di tipo 2 e la possibile remissione (1)?

L'eccessiva introduzione di calorie determina accumulo di grasso nel fegato e provoca l'incremento dei trigliceridi prodotti e trasportati fuori dal fegato tramite le lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Se il tessuto adiposo nel tessuto sottocutaneo non è in grado di accogliere l'eccesso di trigliceridi, il grasso in eccesso viene depositato in altri tessuti, tra cui il pancreas, riducendo la funzionalità delle cellule β .

La buona notizia è che il processo può essere invertito e la funzione delle cellule β può essere ripristinata riducendo il grasso epatico tramite la perdita di peso.

A questa conoscenza ha contribuito lo studio Counteract, che in pazienti con diabete diagnosticato nei 4 anni precedenti ha dimostrato l'accettabilità di una dieta ipocalorica somministrata per un breve periodo di tempo. La dieta, che determinava la perdita di 15 kg in 8 settimane, era in grado di riportare il grasso epatico e pancreatico a livelli normali, ridurre la produzione di glucosio epatico e migliorare la funzione delle cellule β .



La rivoluzione del trattamento del diabete nelle cure primarie anglosassoni (2-3).

Le conoscenze acquisite attraverso Counteract hanno fornito le basi per lo studio Direct (Diabetes Remission Clinical Trial). Si tratta di uno studio randomizzato e controllato in cui è stato valutato se la gestione intensiva del peso corporeo nell'ambito delle cure primarie è in grado di determinare la remissione del diabete di tipo 2. Lo studio ha confrontato due gruppi di pazienti, con diabete tipo 2 diagnosticato entro i precedenti 6 anni, di età compresa tra i 20 e i 65 anni, e BMI compreso tra 27 e 45.

Nei 149 pazienti del gruppo di controllo il diabete era gestito seguendo le linee guida correnti, mentre i 149 pazienti randomizzati al gruppo di intervento erano sottoposti ad un programma di gestione del peso che comprendeva la sospensione di farmaci antidiabetici e antipertensivi, la sostituzione totale della dieta (dieta liquida 825-850 kcal/giorno per 3-5 mesi), la reintroduzione del cibo a gradini (2-8 settimane) e un supporto strutturato per il mantenimento a lungo termine della perdita di peso. Gli esiti valutati dai ricercatori sono stati la perdita di peso di 15 kg o più e la remissione del diabete, definita come emoglobina glicata inferiore al 6,5% (<48 mmol/mol) dopo almeno 2 mesi senza farmaci antidiabetici.

I risultati dello studio sono decisamente impressionanti: a 12 mesi, il peso corporeo medio è diminuito di 10 kg nel gruppo di intervento e 1 kg nel gruppo di controllo. Nel gruppo di intervento il 24% dei partecipanti (36/149) hanno perso 15 kg o più. A un anno di distanza, la remissione del diabete è stata raggiunta nel 46% (68/149) dei partecipanti del gruppo di intervento e nel 4% (6/149) dei partecipanti del gruppo di controllo.

La percentuale di remissione del diabete era proporzionale alla perdita di peso ed è avvenuta in:

- nessuno dei 76 partecipanti che hanno assunto peso
- 6/89 (7%) partecipanti con perdita di peso di 0-5 kg
- 19/56 (34%) partecipanti con perdita di 5 -10 kg
- 16/28 (57%) partecipanti con perdita di 10-15 kg
- 31/36 (86%) partecipanti che hanno perso 15 kg o più.

A questi risultati i ricercatori ne aggiungono altri anche nei pazienti che non raggiungono la remissione del diabete, tra questi: riduzione del peso corporeo di circa 8 kg, riduzione dei valori di emoglobina glicata utilizzando meno farmaci, riduzione della pressione arteriosa utilizzando meno farmaci, riduzione dei costi (farmaci/visite/eventi avversi gravi) e, ultimo ma non per importanza, migliore qualità di vita.

Due eventi avversi gravi (colica biliare e dolore addominale), che si sono verificati nello stesso partecipante, sono stati ritenuti potenzialmente correlati all'intervento. Nessun evento avverso grave ha causato l'abbandono della ricerca.

Lo studio Direct è stato recentemente replicato in Qatar (4) con risultati ancora più sorprendenti: a 12 mesi di distanza, la remissione del diabete è avvenuta nel 61% dei 70 partecipanti all'intervento che hanno raggiunto una perdita di peso media di 12 kg, mentre il gruppo di controllo, che ha perso in media 4 kg, ha raggiunto la remissione nel 12% dei casi.

Quali sono le implicazioni (5)?

Lo studio Direct ha confermato l'accettabilità dell'approccio e ha mostrato che a distanza di due anni, oltre un terzo (36%) dei partecipanti con diabete di tipo 2 che hanno preso parte al programma di gestione del peso, erogato negli studi medici di medicina generale, raggiungono una remissione del diabete.

In Italia, sullo spunto dei dati di Direct, l'ATS Milano in collaborazione con i Medici di Medicina Generale ha formalizzato un progetto che punta alla perdita di peso e alla regressione di alcune forme non complicate di diabete di tipo 2 attraverso un programma dietetico ed educativo (6). Il progetto è attivo ma ad oggi sono stati reclutati pochi pazienti.

Se si chiedesse a una persona, ma anche ad un medico, qual è la malattia che non vorrebbe tra un linfoma non Hodgkin e un diabete di tipo 2, immagino che la maggioranza sceglierebbe la prima malattia. Eppure la sopravvivenza a 10 anni delle due malattie è simile: il 60% nel caso del linfoma non Hodgkin e il 50% nel caso del diabete tipo 2.

Tuttavia, mentre nel primo caso la medicina prevede un trattamento complesso a base di chemioterapia per ottenere la remissione, nel secondo caso la ricerca si è focalizzata sul controllo della glicemia. Questo si riflette sui servizi offerti che si basano prevalentemente sulla prescrizione di farmaci antidiabetici, mentre gli interventi sugli stili di vita sono residuali.

Seguendo questo approccio, molti pazienti saranno destinati a sviluppare le complicazioni vascolari con un'aspettativa di vita che può essere sino a 6 anni inferiore rispetto a chi non ha il diabete. E' un dato importante, perché conoscendo la potenziale gravità della malattia, una persona con una nuova diagnosi di diabete potrebbe, essere ancora più motivata ad iniziare un percorso strutturato di perdita di peso.

Ma il costo del diabete va oltre a quello che deve pagare l'individuo e si riversa sul sistema sanitario nazionale. Avendo a disposizione un trattamento basato sulle prove e costo-efficace che si focalizza sui meccanismi reversibili della malattia piuttosto che sul trattamento dei sintomi e delle complicazioni, che cosa aspetta il nostro servizio sanitario a cogliere questa occasione per una malattia che interessa quasi il 6% della popolazione italiana (7)?

La Redazione di Farmaco-logico!

Bibliografia

1. Taylor R et al. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ* 2021; 374 www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1449.full.pdf
2. Lean MEJ et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391:541-551 [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)33102-1/fulltext?elsca1=flpr](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)33102-1/fulltext?elsca1=flpr)
3. Sito web del Diabetes Remission Clinical Trial <https://www.directclinicaltrial.org.uk/>
4. Taheri S. et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(6):477-489. <http://unmfm.pbworks.com/w/file/fech/140470128/Effect%20of%20Intensive%20Lifestyle%20Intervention.pdf>
5. Presentazione 2020 di Mike Lean, uno degli autori di Direct: <https://youtu.be/vipH6b9B0Vs>
6. Progetto DIVINA (Diabete: Vincerlo con Nutrizione e Allenamento) https://adpmi.org/p/progetto_divina_diabetici_tipo_2
7. Italian Diabetes Barometer Report

Riflesso iatrogeno: i farmaci come causa comune ma non riconosciuta di ipertensione (1)

L'origine dell'ipertensione arteriosa è spesso multifattoriale, ma tra le cause note ci sono alcuni farmaci. Innanzitutto, quei farmaci che interferiscono con il sistema nervoso autonomo in vari modi.

Tra i farmaci con azione simpaticomimetica diretta i più noti sono i decongestionanti della mucosa nasale che agiscono principalmente attraverso un effetto agonista sui recettori alfa-adrenergici postsinaptici, ma particolare attenzione meritano gli agonisti beta2 adrenergici utilizzati principalmente nell'asma, e i triptani, la cui attività vasocostrittrice potrebbe interessare le arterie coronarie e periferiche.

Tra i farmaci simpaticomimetici indiretti, gli inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO) possono causare grave ipertensione quando viene ingerita la tiramina (effetto "formaggio"). Questo meccanismo vale anche per altri farmaci antidepressivi, come la venlafaxina.

Altri farmaci causano ipertensione arteriosa agendo sui reni: tra questi, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono la classe più frequentemente responsabile dell'ipertensione iatrogena. In questa categoria si trovano anche glucocorticoidi, ormoni sessuali, fludrocortisone, immunosoppressori inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e farmaci antiangiogenici.

Uno studio recentemente pubblicato (2), presentato al convegno dell'American College of Cardiology nel maggio 2021, ha esaminato i dati dei partecipanti al National Health and Nutrition Survey (NHANES),

Lo studio, rappresentativo degli adulti statunitensi, mostra che 1 adulto su 5 con ipertensione (19%) ha riferito di assumere farmaci che sono associati all'aumento della pressione sanguigna. Le tre classi di farmaci più frequentemente riscontrate erano antidepressivi, FANS e corticosteroidi.

Questo studio ricorda di prestare attenzione allo polifarmacoterapia e di rivalutare le prescrizioni prima di utilizzare altri farmaci antipertensivi. Ridurre il carico di farmaci può essere l'approccio ottimale per migliorare il controllo della pressione arteriosa. Anche verificare l'automedicazione può essere importante, soprattutto per quanto riguarda i FANS.

La Redazione di Farmaco-logico!

Bibliografia

1. Brès V. "Les médicaments : une cause fréquente mais méconnue d'hypertension artérielle." Bulletin d'Information de Pharmacologia Clinique de la région Occitanie 2021;28(2):39 https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bip_no2-2021_toulouse-compresse.pdf
2. Vitarello J et al. "Use and Estimated Impacts of Medications that Raise Blood Pressure Among U.S. Adults with Hypertension: National Cross-Sectional Study." J Am Coll Cardiol. 2021;77(18) <https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/S0735-1097%2821%2901351-6>



I nuovi farmaci antitumorali mantengono quello che promettono?

Negli ultimi 10 anni circa un quarto di tutti i nuovi farmaci approvati sono farmaci oncologici. Questo dinamismo è la conseguenza in parte di una migliore comprensione dell'oncogenesi e della scoperta di nuovi bersagli farmacologici, in parte della forte domanda da parte dei pazienti di un rapido e più semplice accesso al mercato di farmaci innovativi.

Tuttavia, un rapido accesso all'innovazione non è necessariamente sempre vantaggioso. Un recente articolo pubblicato sul BMJ mostra il problema in tutta la sua ampiezza: quasi la metà dei 253 farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) dal 1992 con procedura accelerata non ha mostrato a distanza di tempo efficacia clinica (1). E' quindi necessario porsi delle domande sui dati di efficacia e sicurezza disponibili per i nuovi farmaci oncologici.

In Europa sono due gli studi che hanno esaminato il beneficio dei farmaci oncologici dal momento dell'approvazione dell'European Medical Agency (EMA).

Nel primo, gli autori valutano in modo sistematico 48 farmaci oncologici approvati dall'EMA tra il 2009 e il 2013 (2). Il dato di rilievo è che la maggior parte dei farmaci è stata autorizzata senza mostrare un beneficio sulla mortalità totale e sulla qualità di vita. A distanza di 3,4 anni dall'autorizzazione non sono ancora disponibili prove che questi farmaci allunghino o migliorino la qualità di vita dei pazienti per la maggior parte delle indicazioni. Nei casi in cui questi farmaci offrono un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e qualità di vita, spesso questo vantaggio è marginale (la mediana della sopravvivenza è di 2,7 mesi con un intervallo tra 1 e 5,8 mesi).

In un lavoro successivo, altri autori replicano questo riscontro (3). Di 102 farmaci oncologici autorizzati dall'EMA tra il 2009 e il 2015, a distanza di almeno 3 anni il 28% (29 su 102) ha un rapporto di beneficio/ rischio ambiguo in termini di vantaggio sulla sopravvivenza globale e sulla qualità di vita.

Un terzo studio ha valutato i dati di efficacia disponibili al momento dell'autorizzazione da parte della FDA di tutti i nuovi farmaci antitumorali approvati tra il 2000 e il 2016 (4). In generale, al momento dell'approvazione, i dati a disposizione dei decisori sono limitati (quasi la metà degli studi non ha un braccio di confronto, la metà degli studi include meno di 200 pazienti, solo il 42% degli studi ha esiti basati su un miglioramento della sopravvivenza globale) e l'incremento della sopravvivenza totale è piccolo (la mediana della sopravvivenza è di 2,4 mesi).

Il dato che si ricava è che sia in America che in Europa, al momento dell'autorizzazione, per la maggior parte dei farmaci oncologici c'è notevole incertezza sul valore aggiunto per il paziente. E' importante sottolineare che quello che scriviamo è noto e ripetuto da anni. Nel 2020 Silvio Garrattini ha scritto un'editoriale "A proposito degli antitumorali" sulla rivista indipendente Infofarma di cui consigliamo la lettura (5).

Il dilemma è da un lato tra la rapida disponibilità di innovazione e una solida conoscenza di questi nuovi farmaci. Dall'altro lato, e si tratta di un elemento fondamentale per la sostenibilità dei sistemi sanitari, negli ultimi decenni l'aumento della spesa sanitaria è determinato in larga misura dall'aumento della spesa per questi costosi farmaci. Ma in che misura l'aumentata spesa si associa a un sostanziale aumento dell'aspettativa e della qualità di vita nei pazienti oncologici? Un recente rapporto del sistema sanitario del Belgio (6) risponde nuovamente a questa domanda, cercando di capire sia se i soldi che stiamo spendendo sono investiti bene, sia come spenderli meglio per incrementare i benefici dei pazienti in termini di qualità di vita e sopravvivenza totale. Utilizzando i dati del registro tumori belga gli autori analizzano l'efficacia di 40 farmaci innovativi in 14.000 pazienti diagnosticati tra il 2004 e il 2017. In sintesi, per metà delle indicazioni selezionate, non aumenta la sopravvivenza globale, per l'altra metà delle indicazioni, l'aumento della sopravvivenza è minimo.



Buona lettura della versione inglese del report: "Benefits and costs of innovative oncology drugs in Belgium":

https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_343_Innovative_oncology_drugs_in_Belgium_Report_1.pdf

La Redazione di Farmaco-logico!

Bibliografia

1. Mahase E. "FDA allows drugs without proven clinical benefit to languish for years on accelerated pathway" BMJ 2021;374:n1898. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1898/infographic>
2. Davis C. et al. "Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13" BMJ. 2017;359:j4530
3. Grossmann N. et al. "Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015" Eur J Cancer. 2019;110:1-7.
4. Ladanie A. et al. "Clinical Trial Evidence Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Cancer Therapies Between 2000 and 2016" JAMA Network Open. 2020;3(11):e2024406. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.24406 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2772736>
5. Garattini S. "A proposito degli antitumorali" Infofarma - numero 2 apr-giu 2020. <https://www.aulss9.veneto.it/index.cfm?action=mys.apri-doc&iddoc=4220>
6. KCE (Centre Fédéral d'expertise des soins de santé). "Les médicaments innovants contre le cancer ont-ils toujours une réelle valeur ajoutée?" Report 343 2021 <https://kce.fgov.be/fr/les-m%C3%A9dicaments-innovants-contre-le-cancer-ont-ils-toujours-une-r%C3%A9elle-valeur-ajout%C3%A9e>