



Newsletter numero 129 del 01.09.2013

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

Sommario

- Trattamento adiuvante (2 anni vs 1 anno) con trastuzumab del carcinoma mammario HER2 positivo (HERA): studio in aperto, randomizzato e controllato
- Effetto del dronabinolo sulla progressione della sclerosi multipla progressiva: (CUPID; Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease) un trial randomizzato e controllato da placebo
- Recupero dal primo episodio di psicosi dopo 7 anni di follow up con due diverse strategie terapeutiche iniziali: riduzione/interruzione della dose o mantenimento
- Sostituibilità delle formulazioni equivalenti di gabapentin nei Paesi Bassi: uno studio comparativo sulla biodisponibilità
- Associazioni di bloccanti dei checkpoint nell'immunoterapia del melanoma
- Effetto a lungo termine sulla funzione cognitiva della terapia ormonale post-menopausale prescritta a donne da 50 a 55 anni di età: studio WHIMSY (Women's Health Initiative Memory Study of Younger Women)
- L'opinione dei pazienti sull'utilizzo del trattamento con placebo: un sondaggio telefonico
- Valutazione dell'associazione tra prescrizione di farmaci agli adulti ed esposizioni e intossicazione dei bambini
- Trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva dopo fallimento con metotrexate (studio CSP 551 RACAT)

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Ipoglicemia iatrogena evitabile in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale: rischi associati all'uso di dispositivi per il monitoraggio non specifico della glicemia e all'interazione farmaco-dispositivo
- Rottura di impianti urologici in pazienti con lesione spinale dovuta a infezione o malfunzionamento ed impianti diventati obsoleti a causa dei progressi in medicina e dei cambiamenti fisici associati all'avanzare dell'età del corpo umano: descrizione di tre casi clinici
- Decision-making per l'applicazione di sistemi di fissazione per la chirurgia maxillo-facciale – uno studio retrospettivo

Trattamento adiuvante (2 anni vs 1 anno) con trastuzumab del carcinoma mammario HER2 positivo (HERA): studio in aperto, randomizzato e controllato
A cura della Dott.ssa Martina Fragni

Circa il 15-20% delle pazienti con carcinoma mammario (BC, Breast Cancer) presenta sovraespressione o amplificazione dell'oncogene HER2. Trastuzumab riduce il rischio di recidiva e di morte di queste pazienti ed è attualmente utilizzato come terapia adiuvante. La cura standard è di un anno, ma la durata ottimale del trattamento non è stata ancora confermata.

Scopo di questo studio è stato confrontare il trattamento di 2 anni vs 1 anno e aggiornare i risultati del trattamento di 1 anno, a un follow-up medio di 8 anni delle pazienti arruolate nel HERceptin Adjuvant (HERA) trial (NCT00045032).

Il disegno dello studio, i criteri d'inclusione, la randomizzazione, il piano di trattamento, il follow-up e l'analisi statistica sono già stati descritti precedentemente (N. Eng. J. Med. 2005;353:1659-72; Lancet Oncol. 2011; 12:236-44). Dal 7 dicembre 2001 al 20 giugno 2005, 5102 pazienti sono state randomizzate a 3 gruppi: nessun intervento, trastuzumab per 1 anno, trastuzumab per 2 anni. Tutte le pazienti incluse avevano una diagnosi di BC in stadio precoce, invasivo, HER2+ e una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF, left ventricular ejection fraction) 55%, dopo la chemioterapia, con o senza radioterapia. Il confronto tra 1 e 2 anni di trattamento con trastuzumab ha riguardato i dati di 3105 pazienti sopravvissute senza malattia, per un periodo assunto come riferimento di 12 mesi dalla randomizzazione. Trastuzumab è stato somministrato per via e.v. alla dose iniziale di 8 mg/kg, seguita da una dose di mantenimento di 6 mg/kg ogni 3 settimane per 1 o 2 anni. La randomizzazione 1:1:1 è stata eseguita entro 7 settimane dal giorno 1 dell'ultimo ciclo di chemioterapia o 6 settimane dalla fine della radioterapia o dall'intervento chirurgico definitivo. Una procedura di minimizzazione è stata eseguita, seguendo il metodo di Pocock e Simon (metodo per stratificare la popolazione in sottogruppi omogenei per ridurre il rischio di disomogeneità tra i gruppi; Pocock SJ, Simon R., Biometrics 31:102-115,1975), stratificando le pazienti per età, provenienza, stadio linfonodale, tipo di chemioterapia, assetto dei recettori ormonali (ER, estrogen receptor; PgR, progesteron receptor) e volontà di seguire la terapia endocrina. Tutte le pazienti hanno aderito allo stesso follow-up, durante il quale sono stati registrati gli effetti collaterali (secondo il National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, v2.0) e i risultati della valutazione clinica, effettuata ogni 3 mesi per i primi 2 anni dalla randomizzazione, con analisi ematochimiche ogni 6 mesi. Le valutazioni sono state eseguite ogni 6 mesi nel periodo di follow-up 3-5 anni e ogni 12 mesi da 5 a 10 anni. Annualmente è stata eseguita una radiografia al torace fino al quinto anno e una mammografia fino al decimo. Il monitoraggio cardiaco comprendeva la valutazione clinica e la misura del LVEF, con ecocardiografia e con acquisizione in scansioni multiple a livello basale, ai mesi 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36, poi una volta l'anno fino al decimo anno, dopo la randomizzazione. Un algoritmo, definito nel protocollo, prescriveva un ritardo o una sospensione del trattamento con trastuzumab, in base agli endpoint cardiaci. L'endpoint cardiaco primario era definito da: gravi sintomi di scompenso di classe NYHA III o IV, una diminuzione significativa di LVEF >10% e un LVEF <50% o morte cardiaca. L'endpoint cardiaco secondario era definito come: scompenso asintomatico (NYHA classe I) o lievemente sintomatico (NYHA classe II), con una diminuzione di LVEF <10% e fino a un LVEF assoluto del 50%, confermato da ripetute valutazioni. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival, DFS), misurata dopo il periodo di riferimento di 12 mesi. Analisi specifiche, con protocolli separati, sono state pianificate in base all'assetto dei recettori ormonali dei tumori primari. Gli endpoint secondari comprendevano: la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), i siti della prima recidiva e gli eventi avversi, soprattutto quelli cardiaci. Le safety population sono state definite sulla base dell'assegnazione randomizzata, eccetto per 20 pazienti assegnate al gruppo in trattamento con trastuzumab per 1 anno e 27 assegnate al trattamento per 2 anni, che non hanno mai assunto il farmaco e quindi sono state inserite nel gruppo di osservazione. L'analisi statistica è stata effettuata in accordo al principio intention to-treat (ITT).

Le coorti per il confronto nell'analisi di riferimento sono state bilanciate sia dal punto di vista demografico che per le caratteristiche della malattia: dimensione del tumore, stadio linfonodale e assetto recettoriale. Metà delle pazienti presentavano positività per i recettori ormonali.

Hanno ricevuto terapia endocrina adiuvante 1471 (92,6%) delle 1588 pazienti con BC ER+/PgR+ e 43 (2,8%) delle 1517 pazienti con BC ER-/PgR-. Hanno ricevuto chemioterapia post-operatoria 2772 (89,3%) pazienti: 1386 (89,3%) delle 1552 nel gruppo in trattamento per 1 anno e 1386 (89,2%) delle 1553 nel gruppo in trattamento per 2 anni. Hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante 333 (10,7%) pazienti: 166 (10,7%) del primo gruppo e 167 (10,8%) del secondo. La chemioterapia, sia adiuvante che neo-adiuvante, includeva un'antraciclina per 2920 (94%) pazienti e un taxano per 729 (25,5%) pazienti. Le pazienti senza coinvolgimento linfonodale erano eleggibili per l'arruolamento solo se il diametro del tumore era >1 cm; 1019 (32,8%) delle pazienti incluse nell'analisi di riferimento avevano linfonodi negativi. Oltre la metà delle pazienti aveva al massimo 49 anni all'inizio dello studio. Delle 1552 pazienti incluse nell'analisi di riferimento, 148 (9,5%) randomizzate a ricevere trastuzumab per 1 anno non hanno mai iniziato il trattamento (0,2%) o non l'hanno completato (9,3%). Delle 1553 pazienti randomizzate a ricevere trastuzumab per 2 anni, 277 (17,8%) non ha completato il trattamento: 7 (0,5%) non l'hanno iniziato, 157 (10,1%) l'hanno interrotto prima o dopo 1 anno e 113 (7,3%) l'hanno interrotto prima dei 2 anni. La data di cut-off clinico di questa analisi era il 12 aprile 2012, quando sono stati registrati 367 casi di DFS nel gruppo di trattamento di 1 anno e in quello di 2 anni.

Il confronto della DFS tra i due gruppi non ha riportato differenze significative (HR=0,99; IC 95%: 0,85-1,14; p=0,86). Eseguendo l'analisi considerando l'assetto recettoriale, il trattamento di 2 anni non ha migliorato la DFS in nessun sottogruppo. È stata osservata una temporanea separazione delle curve di DFS, in favore del trattamento di 2 anni nella coorte delle pazienti con assenza dei recettori ormonali, ma tale differenza non era significativa. La OS tra i due gruppi non era significativamente diversa (1,05; 0,86-1,28; p=0,63). I contributi per la DFS sono stati valutati separatamente per gli eventi e i rischi relativi al BC, con l'uso di metodi standard d'incidenza cumulativa. I risultati erano simili tra i gruppi di trattamento di 1 e 2 anni; eccetto per gli eventi legati al BC, che sembravano essere più diffusi nelle pazienti ER-/PgR- in trattamento per 1 anno, anche se le differenze tra i due gruppi non erano significative. Nessuna differenza è stata riscontrata nelle pazienti con BC ER+/PgR+ che hanno ricevuto terapia endocrina adiuvante. Nel gruppo di trattamento di 2 anni è stato riportato un maggior numero di pazienti con eventi avversi di grado 3 e 4, rispetto al gruppo di 1 anno. Gli eventi avversi di grado 3 e 4 più frequenti sono stati: neoplasie benigne, maligne e non specificate (1,8% nel gruppo di osservazione; 3,6% nel gruppo di trattamento di 1 anno; 4,6% nel gruppo di trattamento di 2 anni); infezioni e infestazioni (rispettivamente: 0,7%, 2,2% e 3,3%), disturbi al sistema nervoso (rispettivamente: 0,7%, 0,8% e 2,0%), problemi cardiaci (0,5%, 1,9% e 1,9%), muscolo-scheletrici (1,3%, 1,5% e 1,7%), disturbi generali (0,5%, 1%, 1,6%), gastrointestinali (0,3%, 1%, 1,7%), traumi, intossicazione e complicanze procedurali (0,7%, 1,1%, 1,4%). Gli eventi avversi di grado 3 e 4, riguardanti altri distretti corporei, sono stati <1,2%.

Gli endpoint cardiaci primari sono stati rari e non differivano in modo significativo tra i due gruppi. Gli endpoint cardiaci secondari sono stati più frequenti nel gruppo del trattamento di 2 anni. In entrambi i gruppi, gli eventi cardiaci sono stati rari al termine del trattamento con trastuzumab. Oltre all'analisi primaria di riferimento, è stato eseguito un updated del confronto tra il gruppo in trattamento per 1 anno e quello in osservazione, estendendo il periodo di follow-up oltre quello medio, già riportato, di 1-2 e 4 anni. Dopo la pubblicazione dei primi risultati, 884 pazienti (52,1%) delle 1697 nel gruppo di osservazione, sono passate al trattamento con trastuzumab. Questo crossover non ha comportato miglioramenti nel risultato del trattamento con trastuzumab per 1 anno. In particolare, HR della DFS a un follow-up medio di 8 anni era 0,76 (0,67-0,86; p<0,0001) e la OS, che dopo il follow-up medio di 4 anni era 0,85 (0,70-1,04), dopo 8 anni era 0,76 (0,65-0,88).

Il trattamento di 2 anni non si è dimostrato più efficace rispetto a quello di 1 anno, in termini di rapporto beneficio-rischio. La durata standard della terapia con trastuzumab, suggerita per le pazienti con BC HER positivo, continua a essere di 12 mesi.

Altri studi sono in corso per valutare l'efficacia di un trattamento più breve rispetto ad 1 anno, in particolare di 9 settimane (the Synergism or Long Duration [SOLD] study NCT00593697; the SHORT-HER trial NCT00629278) e di 6 mesi (NCT00615602).

L'editoriale sottolinea l'importanza di questo studio, ma ne riporta un limite: trastuzumab è stato somministrato al termine della chemioterapia, mentre un trattamento concomitante sarebbe stato più efficace. Gli studi futuri riguarderanno trattamenti di durata inferiore ai 12 mesi e l'inibizione di HER2 combinata, utilizzando trastuzumab insieme a pertuzumab o lapatinib.

Parole chiave: carcinoma mammario, studio HERA, trastuzumab.

Conflitti d'interesse: Lo studio è stato finanziato da Hoffman La Roche. Diversi autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici:

Goldhirsch A et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013.S0140-6736(13)61094-6.

Joensuu H. Duration of adjuvant trastuzumab: shorter beats longer. *Lancet* 2013.S0140-6736(13)61448-8.

Effetto del dronabinolo sulla progressione della sclerosi multipla progressiva: (CUPID; Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease) un trial randomizzato e controllato da placebo
A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La sclerosi multipla (SM) è considerata una malattia autoimmune, con iniziali episodi infiammatori e associato danno assonale, che diventa il principale processo patologico alla progressione della malattia. Nonostante siano disponibili terapie rivolte alla fase infiammatoria, nessuna sembra rallentare la progressione in assenza di ricadute.

I cannabinoidi sono utilizzati per migliorare i sintomi correlati alla SM, in particolar modo la spasticità muscolare e il dolore. In un precedente trial (CAMS, *Lancet* 2003; 362: 1517-26), che ha valutato l'efficacia di una somministrazione orale di cannabinoidi per 15 settimane in 630 pazienti (95% dei quali con malattia progressiva), è stato evidenziato un possibile effetto neuroprotettivo dei cannabinoidi mediato da azioni antiossidanti, anti-apoptotiche, anti-eccitatorie e antinfiammatorie e un effetto sulla spasticità, ma solo nei soggetti che hanno scelto di continuare il trattamento fino a 12 mesi.

Scopo dello studio CUPID è stato valutare l'effetto del dronabinolo somministrato per via orale sulla progressione della SM primariamente o secondariamente progressiva nel corso di un periodo di 3 anni.

Allo studio hanno partecipato pazienti arruolati prospetticamente in 27 centri di neurologia o di riabilitazione della Gran Bretagna. Sono stati inclusi soggetti di età 18-65 anni, con diagnosi di SM primariamente o secondariamente progressiva, con evidenza di progressione di malattia nell'anno precedente, score EDSS^a di 4,0-6,5 al basale e disponibilità ad astenersi da altro uso di cannabis durante il trial. I criteri di esclusione comprendevano l'uso nei 12 mesi precedenti lo studio di immunomodulatori o altre terapie che avrebbero potuto influenzare l'andamento della patologia, l'uso di corticosteroidi sistemici nei precedenti 3 mesi, malattia recidivante-remittente nei 12 mesi precedenti, recidiva di SM negli ultimi 6 mesi con effetto sul punteggio EDSS, storia di psicosi o di altra grave malattia, gravidanza, grave compromissione cognitiva e uso dei cannabinoidi nelle precedenti 4 settimane. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco dronabinolo orale (capsule di gelatina dura) o capsule di placebo per 36 mesi in un rapporto 2:1. Alla prima visita sono stati raccolti l'anamnesi, informazioni sull'uso concomitante di farmaci, il punteggio EDSS e il consenso. A causa della marcata variabilità interindividuale che caratterizza i cannabinoidi per via orale, per entrambi i gruppi di studio è stato previsto un periodo di titolazione di 4 settimane. La dose iniziale è stata una capsula (equivalente a 3,5 mg di ⁹-tetraidrocannabinolo) due volte al giorno; la dose massima 28 mg al giorno. I partecipanti sono stati istruiti ad aumentare la dose di una capsula a intervalli settimanali, per una dose massima correlata al peso. In caso di comparsa di effetti

collaterali, i partecipanti sono stati invitati a non aumentare la dose, e, se gli effetti indesiderati erano intollerabili, la dose è stata ridotta.

Gli endpoint primari sono stati due: a) il tempo alla progressione del punteggio EDSS di almeno 1 punto dal valore basale di 4,0, 4,5 o 5,0 o di almeno 0,5 punti da un punteggio basale 5,5, confermato alla visita in programma a 6 mesi; b) i cambiamenti dal livello basale nella sotto-scala che misura l'impatto fisico, all'interno della scala MSIS-29-PHYS^b. Gli endpoint secondari comprendevano la valutazione del numero e della natura delle reazioni avverse, del cambiamento nel punteggio MSFC (consistente in una camminata cronometrata di 25 passi, da una prova dell'uditivo, e un test dei 9 pioli) dal basale alla visita finale, della scala di deambulazione della SM (MSWS-12)^c e delle evidenze alla risonanza magnetica ogni 6 mesi.

I partecipanti sono stati visitati dopo 2 e 4 settimane dall'inizio del trattamento per il monitoraggio delle reazioni avverse e l'eventuale aggiustamento della dose. Le visite sono effettuate a 3 e 6 mesi e poi ogni 6 mesi fino a 36 mesi prima dell'interruzione graduale del trattamento. I partecipanti che hanno presentato una progressione nel punteggio EDSS a 36 mesi hanno effettuato un'ulteriore visita a 42 mesi per confermare la progressione dello score prima di interrompere l'assunzione del farmaco in studio.

Tra maggio 2006 e luglio 2008 sono stati reclutati 498 soggetti. Dei 493 pazienti randomizzati, 329 sono stati assegnati al gruppo dronabinolo e 164 al placebo. Quattrocentoquindici (84%) hanno completato il follow-up, 119 (29%) hanno prematuramente interrotto il trattamento.

L'analisi primaria non ha dimostrato alcuna evidenza di un effetto sul tempo alla progressione dello score EDSS dovuto all'età ($P=0,36$), alla malattia ($P=0,12$), al sesso ($P=0,56$), al peso ($P=0,11$) o al trattamento ($P=0,57$). L'HR corretto per la prima progressione dell'EDSS per il gruppo dronabinolo, rispetto a quello placebo, è stato di 0,92. Al completamento dello studio, la probabilità di progressione dello score EDSS è stato di 0,55 (IC 95%, 0,46–0,63) nel gruppo dronabinolo e 0,60 (0,44–0,71) nel gruppo placebo. L'analisi dei sottogruppi al momento della progressione dell'EDSS ha suggerito un differente effetto tra i partecipanti con punteggi EDSS più bassi (4,0-5,5) rispetto ai più alti (6,0-6,5) al basale. Considerando i pazienti persi al follow-up come pazienti con progressione di malattia, il valore di HR per la progressione dell'EDSS diventerebbe 1,11 (0,86–1,44); l'effetto stimato del trattamento rimarrebbe non significativo ($p=0,41$). Nel gruppo dronabinolo, 145 pazienti hanno avuto una progressione del punteggio EDSS (0,24 eventi di progressione per paziente-anno, tasso grezzo) rispetto a 73 nel gruppo placebo (0,23 eventi di progressione per paziente-anno, tasso grezzo).

La variazione media annua del punteggio MSIS-29-PHYS è stata di 0,62 punti nel gruppo dronabinolo, rispetto a 1,03 punti nel gruppo placebo. Il punteggio MSIS-29-PHYS è risultato ridotto in media di 1,4 punti per ogni aumento di 10 anni di età ($P=0,02$). In entrambi i gruppi di trattamento, il punteggio MSIS-29-PHYS medio, dopo un'iniziale diminuzione nei primi 3 mesi di trattamento, ha dimostrato una tendenza verso l'aumento. Con l'eccezione di una piccola riduzione del punteggio MSIS-29-PHYS nei pazienti che partivano da uno score EDSS di 5,0 al basale, rispetto a quelli con un punteggio di 4,0, il punteggio MSIS-29-PHYS ha dimostrato una tendenza verso l'aumento proporzionalmente al punteggio EDSS.

L'analisi multilivello ha dimostrato solo una scarsa evidenza dell'effetto del trattamento su MSFC, MSWS-12 ed evidenze alla risonanza magnetica. Il dronabinolo non ha influenzato significativamente l'atrofia cerebrale rispetto al placebo durante tutto il corso dello studio ($P=0,94$) e l'andamento temporale dell'atrofia non è cambiato. È stato invece evidenziato un effetto del valore basale del volume cerebrale normalizzato (VBN) sull'atrofia: per una riduzione di 100 unità del VBN basale, l'atrofia è aumentata in media dello 0,21% ($P=0,003$). Il trattamento non ha influenzato in modo significativo l'insorgenza o l'espansione delle lesioni T2 (OR 1,05; $P=0,87$) o di nuove lesioni T1 (OR 0,89; $P=0,70$).

L'analisi per sottogruppi del tempo alla progressione nel punteggio EDSS nei pazienti con un punteggio basale di 4,0-5,5 ha suggerito l'esistenza di un effetto del trattamento; un'analisi post-hoc ha dimostrato un potenziale effetto benefico del trattamento rispetto al placebo ($P=0,01$). Tuttavia questo effetto non è stato osservato nei soggetti con punteggio EDSS basale di 6 (HR: 1,15) e 6,5 (HR: 1,63).

Centoquattordici (35%) dei 329 pazienti che hanno ricevuto dronabinolo hanno presentato almeno un evento avverso grave, rispetto a 46 (28%) dei 164 pazienti che hanno ricevuto placebo. L'evento avverso grave più comune è stato il ricovero in ospedale per gli eventi e le infezioni correlate alla SM. Il numero e la natura degli eventi avversi gravi riportati non hanno dimostrato differenze significative tra i gruppi. Entrambi i gruppi hanno avuto molti eventi

avversi non gravi, in coerenza con gli effetti della SM e il noto profilo di sicurezza dei cannabinoidi. La mediana degli eventi per partecipante nel gruppo dronabinolo è stata 11 rispetto a 10 nel gruppo placebo.

I risultati non hanno dimostrato un effetto complessivo del trattamento con dronabinolo orale sul decorso clinico della SM progressiva, né il dronabinolo ha influenzato il tasso di atrofia cerebrale.

I limiti che potrebbero aver diminuito la probabilità di osservare un effetto del trattamento hanno riguardato l'interruzione del trattamento, le perdite durante il follow-up, soprattutto nel gruppo dronabinolo e una minore progressione rispetto a quella attesa.

Parole chiave: dronabinolo, sclerosi multipla progressiva, studio randomizzato controllato.

Riferimento bibliografico:

Zajicek, J. Et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013 Jul 12. pii: S1474-4422(13)70159-5. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70159-5.

Note:

^ascore EDSS: valuta il grado di severità della sclerosi multipla e stabilisce la disabilità neurologica, che dipende dall'attività lesiva del processo demielinizzante a carico del sistema nervoso centrale. La scala va da 0 a 10 (0: Paziente con obiettività neurologica normale demielinizzante; da 1 a 3,5: paziente pienamente deambulante, ma presenta deficit neurologici evidenti in diversi settori di grado lieve o moderato, non interferenti sulla sua autonomia; 4: Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza sosta, per circa 500 metri; 4,5: Paziente autonomo, con minime limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 300 metri; 5: Paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 200 metri; 5,5: Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 100 metri; 6: paziente che necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, grucce) per percorrere 100 metri senza fermarsi; 6,5: paziente che necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi; 7: paziente che non è in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, ed è per lo più confinato sulla sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi dalla sedia da solo; 7,5: Il paziente può solo muovere qualche passo. È obbligato all'uso della sedia a rotelle, e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla sedia; 8: Il paziente è obbligato al letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. Di solito ha un uso efficiente di uno o di entrambi gli arti superiori; 8,5: Il paziente è essenzialmente obbligato al letto. Mantiene alcune funzioni di autoassistenza, con l'uso discretamente efficace di uno od entrambi gli arti superiori; 9: Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato; 9,5: Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente; 10: Morte dovuta alla patologia).

^bscala MSIS-29-PHYS: può essere utilizzata per misurare il risultato terapeutico in un paziente con sclerosi multipla. Ci sono 29 item che coprono i risultati delle 2 settimane precedenti: 3 item riguardano le capacità limitate (afferrare e stringere oggetti, o trasportare le cose) e 26 sono relativi all'essere disturbati dai sintomi o dalle conseguenze della malattia (difficoltà a muoversi in casa, rigidità, dipendere dagli altri, sentirsi irritabile, impaziente, o irascibile ecc.) Il punteggio varia da 29 a 145 e più alto è il punteggio, maggiore è il grado di invalidità.

^c MSWS-12: Misura la capacità di camminare. Consiste in un questionario di 12 domande che deve essere compilato dal paziente: nelle risposte si deve stimare come la sclerosi multipla condiziona la deambulazione utilizzando una scala di valori che va da «per niente» a «estremamente». Tutte le risposte sono sommate per ottenere il risultato finale, fino a un punteggio massimo di 60. Più elevato è il valore, tanto più severa è la compromissione della capacità di deambulazione.

Recupero dal primo episodio di psicosi dopo 7 anni di follow up con due diverse strategie terapeutiche iniziali: riduzione/interruzione della dose o mantenimento
A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

I pazienti che dopo il primo episodio di psicosi interrompono il trattamento farmacologico presentano un aumentato rischio di ricadute e un peggior tasso di recupero. Inoltre, in pazienti con diversi episodi di psicosi sono state documentate percentuali maggiori di recidive se trattati ciclicamente invece che con dosi di mantenimento. Sulla base dei risultati di un primo trial clinico (J. Clin. Psychiatry. 2007;68:654-661) condotto su pazienti al primo episodio di psicosi in cui è emerso un maggior rischio di recidiva con il trattamento ridotto/sospeso, rispetto a quello di mantenimento, le attuali linee-guida raccomandano il trattamento di mantenimento con antipsicotici per almeno un anno dalla remissione dal primo episodio di psicosi. Tuttavia, non esistono evidenze su strategie terapeutiche a lungo termine (oltre 2 anni di follow-up) e le linee guida attuali sono rivolte soprattutto alla prevenzione delle recidive, piuttosto che alla stabilizzazione e alla remissione dalla malattia.

Lo studio presenta i risultati a 7 anni di follow-up ottenuti in una coorte di pazienti con un episodio di psicosi, già arruolati in un trial clinico di 2 anni, per confrontare a lungo termine l'efficacia sul recupero della strategia terapeutica di riduzione/interruzione della dose, rispetto al trattamento di mantenimento.

Lo studio originale ha coinvolto 128 pazienti al primo episodio di psicosi, selezionati tra i 257 afferenti a centri di salute mentale in Olanda tra ottobre 2001 e dicembre 2002. Alla fine dello studio, i pazienti hanno acconsentito a essere monitorati per altri 5 anni, al termine dei quali sono stati contattati per essere intervistati per avere informazioni sul decorso e sugli esiti della psicosi durante tutto il periodo di monitoraggio.

Le caratteristiche al basale, estrapolate dal trial originale, comprendevano informazioni sul sesso, la durata della psicosi non trattata, l'età all'esordio, il livello di scolarizzazione, l'attività lavorativa di almeno 16 ore a settimana, lo status sociale (se viveva da solo o no), l'uso di alcool o cannabis, la dipendenza o l'abuso di qualsiasi sostanza, il tipo di psicosi non affettiva (schizofrenia, disordini schizofrenici o schizoaffettivi o delirante, brevi disturbi psicotici o disturbi psicotici non specificati), la gravità dei sintomi, l'attività sociale, la qualità della vita, il periodo dall'inizio del trattamento con antipsicotici alla prima remissione. Durante i 7 anni di follow-up, a partire dalla data della remissione della psicosi (nello studio originale), sono stati valutati la gravità dei sintomi e il livello di attività sociale a 6 mesi, le recidive durante tutto il follow-up, il tipo e la dose di antipsicotici impiegati durante i primi 2 anni di follow-up. La gravità dei sintomi è stata valutata nella settimana e nei 6 mesi precedenti tramite la scala Positive and Negative Syndrome (PANSS) con punteggio da 1 (non presente) a 7 (grave), mentre l'invalidità nell'attività sociale nelle 4 settimane e nei 6 mesi precedenti tramite il Groningen Social Disability Schedule (GSDS, intervista inerente a 8 campi: cura di sé, della causa, relazioni familiari, partner, relazioni, relazioni con i coetanei, integrazione nella comunità e andamento della vita professionale). Il recupero è stato definito come la remissione sintomatica e funzionale per almeno 6 mesi durante il follow-up, in accordo a un punteggio sulla scala PANSS ≤ 3 . La ricaduta sintomatica, valutata in maniera retrospettiva, è stata definita come un'esacerbazione dei sintomi in una settimana, in accordo a un punteggio PANSS >3 . La remissione della funzionalità sociale è stata definita per un punteggio GSDS ≤ 1 a ogni campo dell'intervista. Per confrontare l'uso degli antipsicotici, la dose prescritta è stata convertita nella dose equivalente di aloperidolo. Per la mancanza di un algoritmo validato per la conversione tra vecchi e nuovi antipsicotici e per i differenti meccanismi d'azione, sono stati considerati gli intervalli di dose raccomandati.

Le caratteristiche al basale dei partecipanti, dei pazienti in trattamento di mantenimento e di quelli in trattamento riduzione della dose/interruzione sono state confrontate tramite il Pearson χ^2 test per le variabili categoriche e il t-test per quelle continue. Analisi di regressione logistica sono state applicate per valutare i potenziali fattori predittivi.

Dei 128 partecipanti allo studio originale, 103 (80,3%) hanno acconsentito a partecipare al prolungamento del monitoraggio (follow-up di 7 anni). Dei 25 esclusi, 1 è deceduto per suicidio, 18 non hanno voluto partecipare e 6 sono stati persi durante il follow-up. Non sono emerse differenze significative tra i partecipanti e gli esclusi né tra i due gruppi sottoposti a diversa strategia terapeutica.

Il tasso di recupero è risultato significativamente più elevato tra i pazienti che hanno ricevuto il trattamento riduzione della dose/sospensione, rispetto a quelli che hanno ricevuto il trattamento di mantenimento ($\chi^2=8,2$; $P=0,004$). Le due strategie hanno fornito risultati simili relativamente alla remissione sintomatologica ($\chi^2=0,08$; $P=0,78$), mentre la remissione

funzionale differiva significativamente in favore del primo dei due ($\chi^2=6,45$; $P=0,01$). Circa il 40% di tutti i pazienti (il 28,8% di quelli in trattamento riduzione della dose/sospensione e il 49% di quelli in trattamento di mantenimento) ha raggiunto la remissione sintomatica ma non quella funzionale, mentre solo il 4% di tutti i pazienti (rispettivamente il 5,8% e il 2%) ha ottenuto la remissione funzionale ma non quella sintomatica. Quasi il 30% dei pazienti (rispettivamente, il 25% e il 31,4%) non ha raggiunto nessuna delle due remissioni.

Fattori predittivi di recupero. I sintomi negativi meno gravi (OR 0,84; $P=0,007$), il vivere con altre persone (OR 4,44; $P=0,01$) e il trattamento riduzione della dose/sospensione (OR 3,49; $P=0,01$) sono risultati fattori predittivi di recupero a 7 anni di follow-up. La psicosi non trattata di breve durata è stata significativamente associata alla remissione sintomatologica (OR=0,62; $P=0,02$), mentre i sintomi negativi meno gravi (OR=0,85; $P=0,02$), la convivenza con altre persone (OR=4,68; $P=0,01$), una migliore funzionalità sociale (OR=0,86; $P=0,04$) e il trattamento riduzione della dose/sospensione (OR=4,62; $P=0,004$) sono stati significativamente associati alla remissione funzionale.

Recidive durante i 7 anni di follow-up. Il numero medio di recidive è stato 1,24, senza differenze significative tra i due gruppi (rispettivamente, 1,13 e 1,35). Valutando il tempo alla prima recidiva in ciascun gruppo, il tasso di recidive all'inizio è risultato essere 2 volte più alto nel gruppo riduzione della dose/sospensione, anche se le curve di Kaplan-Meier sono risultate sovrapposte approssimativamente dopo 3 anni di follow-up. Dei 67 partecipanti che hanno manifestato almeno una recidiva durante i 7 anni di follow-up, 32 hanno ricevuto il trattamento riduzione della dose/sospensione e 35 quello di mantenimento.

Dose di antipsicotici durante gli ultimi due anni di follow-up. La dose media di antipsicotici tra i pazienti che originariamente nel gruppo riduzione della dose/sospensione (2,2 mg di aloperidolo equivalente) è rimasta significativamente più bassa durante gli ultimi due anni di follow-up rispetto a quelli che ricevevano il trattamento di mantenimento (3,6 mg; $P=0,03$). La differenza della dose media è risultata significativa tra i due gruppi anche dopo esclusione dei pazienti che hanno interrotto il trattamento durante gli ultimi 2 anni di follow-up.

Interruzione e riduzione della dose di antipsicotici nel periodo di studio. In totale 34 pazienti, durante i 7 anni di follow-up, non hanno avuto un trattamento coerente con antipsicotici: 22 (42,3%) nel gruppo in regime di trattamento riduzione della dose/interruzione e 12 (23,5%) di quelli in trattamento di mantenimento. Al fine di investigare se la sospensione del trattamento fosse associata a un migliore o peggiore esito, sono stati confrontati, in un'analisi post-hoc, i 34 pazienti che hanno interrotto con successo il trattamento con antipsicotici o hanno raggiunto una riduzione sostanziale della dose vs i 69 pazienti che hanno continuato il trattamento, indipendentemente dalla strategia applicata. L'85,3% dei pazienti che hanno interrotto il trattamento ha raggiunto la remissione sintomatica rispetto al 59,4% nell'altro gruppo ($\chi^2=7,00$; $P=0,008$), il 55,9%, rispetto al 21,7%, la remissione funzionale ($\chi^2=12,00$; $P=0,001$) e il 52,9%, rispetto al 17,4%, il recupero ($\chi^2=13,94$; $P<0,001$). In media, il numero di ricadute tra i pazienti che hanno interrotto/ridotto la dose di trattamento è stato 0,71 rispetto a 1,51 nell'altro gruppo ($P=0,005$).

Per i pazienti con remissione da un primo episodio di psicosi, a 7 anni di follow-up, la sospensione/riduzione della dose di antipsicotico, rispetto al trattamento alle dosi di mantenimento, sembra offrire vantaggi in termini di recupero e remissione funzionale. Non sono emerse differenze significative relativamente alla remissione sintomatica.

Uno dei principali limiti da considerare nell'interpretazione dei risultati di questo studio è legato alla selezione dei pazienti. Quelli che hanno rifiutato di partecipare al trial di monitoraggio, rispetto a quelli inclusi, presentavano un livello minore di attività sociale, una minore adesione alla terapia e più difficoltà a impegnarsi. Pertanto, nello studio di monitoraggio è stata inclusa solo la "parte migliore" dei pazienti. Inoltre, né l'assegnazione alle due diverse strategie né la valutazione dei risultati sono state fatte in cieco, per cui non si può escludere la possibilità che sia stata favorita una strategia piuttosto che l'altra.

L'editoriale di accompagnamento argomentato da McGorry e collaboratori si sottolinea la necessità di adottare nuovi protocolli di utilizzo dei farmaci nelle psicosi e l'importanza di personalizzare le terapie in base al paziente. I fattori da valutare sono soprattutto l'identificazione dei pazienti che sono capaci di recuperare dal primo episodio di psicosi soltanto con l'intervento della psicoanalisi intensiva; quindi per gli altri, definire il farmaco, la durata, la

dose minima e l'intervento di psicoanalisi per aiutare il paziente a stare meglio e condurre una vita più produttiva.

Parole chiave: antipsicotici, interruzione o sospensione del trattamento, remissione/recupero dal primo episodio di psicosi.

Conflitti d'interesse:

Lo studio è stato finanziato da Janssen-Cilag Netherlands e da Friesland Mental Health Services, Leeuwarden, the Netherlands. Gli sponsor non hanno preso parte al disegno dello studio ed all'analisi dei risultati né alla preparazione del manoscritto.

Riferimenti bibliografici

Wunderink, L. et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy. *JAMA Psychiatry*. Published online July 3, 2013. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2013.19

McGorry, P. et al. Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*. Epub ahead of print July 3, 2013 DOI:10.1001/jamapsychiatry.2013.264.

Sostituibilità delle formulazioni equivalenti di gabapentin nei Paesi Bassi: uno studio comparativo sulla biodisponibilità

A cura della Dr.ssa Giulia Ferrari Toninelli

Si discute se la sostituzione di un farmaco brand (innovatore o originatore) con un farmaco bioequivalente o il passaggio (switch) da un bioequivalente a un altro influenzano negativamente l'efficacia e la sicurezza terapeutiche. L'esito di un trattamento è in realtà influenzato da molti fattori, oltre alla qualità dei medicinali, come ad esempio l'adesione del paziente alla terapia e le condizioni fisiologiche individuali. La qualità dei bioequivalenti è strettamente controllata dalle Autorità Regolatorie, in base alla bioequivalenza con il farmaco brand, al fine di garantire concentrazioni plasmatiche comparabili del farmaco. Tuttavia, non è noto se si verifichi un problema di "drift", cioè una lieve modificazione dell'efficacia terapeutica, quando un farmaco bioequivalente viene sostituito con un altro bioequivalente, perché l'attuale normativa non prevede studi di bioequivalenza tra bioequivalenti, ma solo tra il farmaco bioequivalente e l'innovatore. Nell'ambito dei farmaci antiepilettici, diversi studi hanno riportato un aumento del rischio di convulsioni, un alto tasso di "switching-back" e un aumento delle visite presso le unità di emergenza quando i pazienti con epilessia sono passati da un farmaco innovatore a un bioequivalente. Questi dati hanno condotto a una più attenta valutazione da parte della FDA statunitense che, analizzando gli studi di bioequivalenza fra originatore e farmaco equivalente, ha ritenuto improbabile che differenze farmacocinetiche fossero la causa di questi eventi avversi. Anche in questo caso tuttavia non erano stati effettuati studi che analizzassero la bioequivalenza tra un farmaco bioequivalente e un altro bioequivalente.

L'obiettivo del presente studio è stato verificare la bioequivalenza fra diverse formulazioni generiche di gabapentin e il farmaco brand, per verificare l'eventuale presenza di drift.

Lo studio è stato condotto nei mesi di ottobre e novembre 2011 nei Paesi Bassi. Si tratta di uno studio di bioequivalenza, randomizzato, crossover, a singola dose, ripetuto a quattro trattamenti e quattro periodi, effettuato su soggetti sani. Ogni soggetto è stato randomizzato a ricevere una dose singola di 800 mg di gabapentin (il brand Neurontin® o uno dei tre bioequivalenti) dopo una notte a digiuno. Il periodo di wash-out fra la somministrazione di formulazioni diverse è stato di almeno 7 giorni. I criteri di inclusione hanno compreso: età, peso corporeo, indice di massa corporea e stato di salute generale (anamnesi, esame obiettivo, parametri vitali, esami di laboratorio di routine, elettrocardiogramma a 12 derivazioni); i criteri di esclusione sono stati: anamnesi di malattia e concomitante assunzione di farmaci, infezioni virali, ipersensibilità al gabapentin, gravidanza. L'equivalenza è stata valutata analizzando i parametri farmacocinetici e il profilo di sicurezza. L'analisi farmacocinetica è stata effettuata su

campioni di sangue prelevati al basale e al tempo $t = 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 8,0, 12, 24, 36, e 48$ ore dopo la somministrazione. Per ogni formulazione e soggetto sono stati calcolati i seguenti parametri farmacocinetici: AUC_{0-t} , AUC_{0-} , C_{max} , T_{max} , area residua e costante di eliminazione. Il modello di analisi della varianza includeva la sequenza, il trattamento, il periodo e il soggetto nella sequenza come effetti fissi, e i soggetti come effetto casuale. L'analisi è stata effettuata utilizzando il metodo dei minimi quadrati. La bioequivalenza è stata considerata valida se gli intervalli di confidenza del 90% (IC 90%) dei quozienti della media delle AUC e delle C_{max} del farmaco originator e del suo bioequivalente rientravano nel limite prefissato del $\pm 20\%$, che equivale a un limite da 0,8 a 1,25 in scala logaritmica.

Ventiquattro volontari sani (14 femmine e 10 maschi) sono stati arruolati e hanno completato lo studio. L'età media è stata 35 anni (range: 21-55 anni) e il loro indice di massa corporea medio è stato $23,6 \text{ kg/m}^2$ (range: $19,9-30,0 \text{ kg/m}^2$). I livelli di gabapentin sono stati misurati in tutti i campioni di plasma. L'analisi farmacocinetica ha rivelato che l'emivita di eliminazione delle diverse formulazioni oscillava fra le 7 e le 8 ore. La C_{max} media per le diverse formulazioni variava tra 5,3 e 5,6 mg/l, e l'AUC media era compresa tra 58 e 60 ore x mg/l. L'area media residua era $<3\%$ per tutte le formulazioni. Nei sei confronti a coppie (ad es., tra innovatore e ciascun equivalente, nonché tra un equivalente e l'altro) C_{max} , AUC_{0-t} , e AUC_{0-} , per le diverse formulazioni sono risultate simili. I coefficienti di variazione residua sono stati 17,7-26,5%, 15,3-24,2% e 14,6-23,6% per la C_{max} , AUC_{0-t} , e AUC_{0-} , rispettivamente. Tutti e sei i confronti hanno soddisfatto i criteri di bioequivalenza, con tutti gli IC 90% per la C_{max} e AUC inclusi nell'intervallo di 80-125%.

Non sono stati segnalati eventi avversi gravi e non sono state rilevate apparenti differenze nel numero, tipo e gravità degli eventi avversi tra le diverse formulazioni di gabapentin. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati vertigini ($n=26$ eventi), sonnolenza ($n=12$) e cefalea ($n=20$). Complessivamente, 52 eventi sono stati classificati come lievi e 32 come moderati, nessuno come grave. Ventiquattro eventi avversi sono stati giudicati come "probabilmente non legati al farmaco in studio", 23 come "possibilmente correlati" e 37 come "probabilmente correlati".

Il presente studio, che rappresenta il primo studio clinico di bioequivalenza fra più formulazioni generiche al fine di indagare questioni relative alla intercambiabilità bioequivalente-bioequivalente, conferma che le tre formulazioni generiche di gabapentin attualmente commercializzate nei Paesi Bassi sono bioequivalenti all'innovatore, testato come una singola dose di 800 mg in condizioni di digiuno. Le tre formulazioni generiche sono anche bioequivalenti tra loro, mostrando che non c'è drift con la sostituzione bioequivalente-bioequivalente.

Lo studio presenta alcuni limiti, dichiarati dagli stessi autori. Innanzitutto la dose di gabapentin, selezionata sulla base di un precedente studio, potrebbe essere troppo alta per valutare correttamente le differenze di esposizione al farmaco. Infatti la biodisponibilità del gabapentin diminuisce con l'aumentare della dose. In secondo luogo, poiché ogni formulazione è stata somministrata una sola volta, la variabilità intra-individuale non può essere valutata. Pertanto, non è possibile prevedere e confrontare la sostituibilità di gabapentin innovatore-bioequivalente o bioequivalente-bioequivalente perché, la variabilità individuale è un fattore chiave nel determinare la sostituibilità di formulazioni diverse. Terzo, i risultati di questo studio non possono essere semplicemente adattati ad altri agenti terapeutici perché gabapentin ha un profilo farmacocinetico relativamente semplice, cioè alta solubilità, trasporto attivo attraverso le membrane, escrezione renale. Per i farmaci con proprietà farmacocinetiche complesse sarebbero quindi necessari studi di bioequivalenza per escludere il drift in caso di sostituzione bioequivalente-bioequivalente. Non è stata riportata alcuna differenza rilevante nel profilo di sicurezza tra le diverse formulazioni di gabapentin.

In conclusione, lo studio ha stabilito la bioequivalenza di quattro formulazioni di gabapentin (Neurontin® e tre formulazioni generiche) in soggetti sani. I risultati indicano l'assenza di drift in caso di passaggio da un farmaco equivalente ad un altro.

Comunque, la complessità delle questioni che circondano l'uso dei farmaci bioequivalenti richiede un numero elevato di studi epidemiologici ben controllati, di studi clinici e di simulazioni che coinvolgano sottopopolazioni o sottogruppi di farmaci. È stato raccomandato anche un attento monitoraggio dei pazienti dopo la sostituzione fra innovatore e bioequivalente

o bioequivalente-bioequivalente. Diversi autori hanno sottolineato l'importanza della variabilità intra-soggetto, in particolare nei trattamenti antiepilettici, è consigliato uno studio di progettazione per affrontare la questione della sostituibilità. Dati i coefficienti massimi intra-soggetto di variazione del 26,5% per la C_{max} e del 24,2% per AUC_{0-t} , è possibile che esistano ancora problemi di sostituibilità fra bioequivalenti su base individuale.

Parole chiave: farmaci bioequivalenti, sostituibilità, gabapentin.

Riferimento bibliografico:

Yu Y et al. Interchangeability of Gabapentin Generic Formulations in the Netherlands: A Comparative Bioavailability Study. Clin. Pharmacol. Ther. Advance online publication 10 July 2013.
doi: 10.1038/clpt.2013.108.

Associazioni di bloccanti dei checkpoint nell'immunoterapia del melanoma A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'evoluzione del cancro comprende l'instaurarsi di meccanismi che gli consentono di sfuggire al riconoscimento e alle funzioni effettrici delle cellule immunitarie. Programmed death (PD)-1 e Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated antigen (CTLA)-4 sono due recettori coinvolti nei meccanismi di controllo dell'attivazione dei linfociti T. Le cellule T tumore-specifiche esprimono sia PD-1 sia CTLA-4, le cellule presentanti l'antigene, le cellule tumorali e i macrofagi i ligandi di PD-1 (PD-L1/CD234/B7-H1 e PD-L2/CD273/B7-DC) e di CTLA-4 (CD80 e CD86). Quando attivati dal legame ai loro ligandi, PD-1 e CTLA-4 esercitano effetti inibitori sinergici sull'attivazione delle cellule T, attivando vie di segnale e meccanismi non ridondanti. Le terapie che bloccano gli stimoli mediati da PD-1 e CTLA-4 sono quindi definite immune checkpoint blocker. Si ritiene che esse consentano alle cellule T tumore-specifiche di attivare e di esercitare la loro funzione effettrice nel microambiente immunosoppressivo del tumore. Coerentemente, è già stato dimostrato in pazienti con melanoma una risposta duratura e un beneficio sulla sopravvivenza complessiva alla somministrazione di ipilimumab (un anticorpo umanizzato IgG1 che blocca CTLA-4; Hodi et al., N. Engl. J. Med. 2010;363:711-23; Robert et al., N. Engl. J. Med. 2011;364:2517-26, Ferrari Toninelli G. SIF Farmaci in Evidenza n. 123) e una risposta oggettiva duratura in pazienti con melanoma, con carcinoma delle cellule renali e con carcinoma del polmone non a piccole cellule alla somministrazione di nivolumab (un anticorpo umanizzato IgG4 che blocca PD-1 (Topalian et al., N. Engl. J. Med. 2012;366:2443-54).

Nel numero dell'11 luglio del N. Engl. J. Med. sono stati pubblicati due articoli che riportano i risultati di studi di Fase I che hanno valutato in pazienti con melanoma l'attività clinica e la sicurezza di terapie di associazione con anticorpi umanizzati IgG4 bloccanti PD-1 (nivolumab e lambrolizumab) e IgG1 bloccanti CTLA-4 (ipilimumab).

A uno dei due studi (Wolchok et al.) hanno partecipato pazienti con melanoma (stadio III o IV) misurabile e non resecabile, funzione d'organo adeguata e aspettativa di vita > 4 mesi. Tra dicembre 2009 e febbraio 2013, i pazienti nelle coorti regime in contemporanea (n=53) hanno ricevuto nivolumab+ipilimumab ogni 3 settimane (4 dosi), poi il solo nivolumab ogni 3 settimane (4 dosi); in seguito il trattamento in associazione è stato ripetuto ogni 12 settimane fino a un massimo di 8 dosi. Le dosi dei due anticorpi in ciascuna coorte sono state mantenute costanti: coorte 1 (n=14): nivolumab 0,3 mg/kg+ipilimumab 3 mg/kg; coorte 2 (n=17): nivolumab 1 mg/kg+ipilimumab 3 mg/kg; coorte 2a (n=16): nivolumab 3 mg/kg+ipilimumab 1 mg/kg; coorte 3 (n=6): nivolumab 3 mg/kg+ipilimumab 3 mg/kg. I pazienti nelle coorti regime in sequenza (coorti 6 e 7), che già in precedenza erano stati trattati con ipilimumab (n=33), hanno ricevuto nivolumab 1 mg/kg (coorte 6, n=30) o 3 mg/kg (coorte 7), ogni 2 settimane fino a un massimo di 48 dosi.

Al basale la mediana dell'età è stata 58 anni (range 22-79 anni) per le coorti regime in contemporanea e 64 anni (23-89 anni) per quelle in sequenza. I pazienti di sesso maschile sono stati, rispettivamente il 60% e il 55%. L'83% e il 67% hanno avuto un punteggio sulla scala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status di 0 (paziente

asintomatico), il 15% e il 33% di 1 (paziente ambulante, ma con limiti nelle attività estenuanti). Il 38% e il 100% avevano ricevuto in precedenza una terapia sistemica. Lo status di malattia per la maggior parte dei pazienti (~56%) è risultato M1c (ad es., metastasi in siti viscerali oltre che alla pelle, al tessuto sottocutaneo, in linfonodi distanti o al polmone, oppure metastasi in siti distanti in qualunque sito e aumento dei livelli sierici di LDH) e in >35% è stato rilevato un aumento dei livelli della LDH.

Nelle coorti regime in contemporanea, tenendo conto di tutte le dosi, è stata rilevata una risposta oggettiva e confermata (secondo i criteri dell'OMS) in 21/52 pazienti (40%; IC 95%, 27-55%). A 12 settimane, in 16 pazienti è stata rilevata una diminuzione 80% del tumore, compresi 5 pazienti che hanno avuto una risposta completa. La percentuale di attività clinica (risposta convenzionale, non confermata o immuno-correlata, oppure malattia stabile per 24 settimane) è stata del 65% (51-78%). Tra i pazienti che hanno ricevuto la dose massima alla quale è stato associato un livello accettabile di eventi avversi (EA, coorte 2), è stata osservata una risposta oggettiva in 9/17 pazienti (53%; 28-77%), compresi 3 pazienti con risposta completa.

Nelle coorti regime in sequenza, 6/30 pazienti (20%; 8-39%) hanno dimostrato una risposta oggettiva, compreso 1 paziente con risposta completa. A 8 settimane, in 4 pazienti (13%) è stata misurata una diminuzione del tumore 80%. Nel 43% dei pazienti (26-63%) è stata rilevata attività clinica. Alcuni pazienti che non hanno risposto al precedente trattamento con ipilimumab, hanno invece risposto al trattamento con nivolumab.

I campioni biotipici di 21/56 pazienti (38%) sono risultati positivi per PD-L1 (espresso in 5% delle cellule del tumore). Nel gruppo regime in contemporanea è stata osservata una risposta oggettiva sia in pazienti i cui campioni di tumore sono risultati PD-L1 positivi (6/13) sia in pazienti i cui campioni sono risultati negativi (9/22). Nel gruppo regime in sequenza, un maggior numero di risposte complessive è stato osservato tra i pazienti con campioni di tumore PD-L1 positivi (4/8), invece che negativi (1/13). In entrambi i gruppi di trattamento è stato osservato un aumento della conta assoluta di linfociti. Alle settimane 5-7, nel gruppo regime in contemporanea la frequenza di risposta oggettiva è stata simile tra i pazienti con <1000 linfociti/mm³ (conta assoluta bassa) e quelli con conte assolute normale o alta (rispettivamente, 43% vs 40%). Nel gruppo regime in sequenza, hanno avuto una risposta oggettiva il 17% dei pazienti con conta assoluta bassa e il 23% di quelli con conte assolute normale o alta.

Nel 98% dei 53 pazienti delle coorti regime in contemporanea sono stati osservati EA di qualsiasi grado. Nel 93% sono stati osservati EA trattamento-correlati, i più comuni sono stati rash (55%), prurito (47%), spossatezza (38%) e diarrea (34%). Indipendentemente dalla loro attribuzione, sono stati osservati EA di grado 3-4 nel 72% dei pazienti, correlati al trattamento nel 53%, i più comune sono stati elevati livelli delle lipasi (13%) dell'aspartato aminotransferasi (13%) e dell'alanina aminotransferasi (11%). In totale 6/28 pazienti hanno avuto EA correlati al trattamento dose-limitanti. EA seri correlati al trattamento sono stati riportati nel 49% dei pazienti. EA di grado 3-4 comuni e correlati al trattamento sono stati gli eventi epatici (15%), gastrointestinali (9%) e renali (6%). Sono stati inoltre osservati casi isolati di polmonite e di uveite. In totale 11 pazienti (21%) hanno interrotto il trattamento per gli EA correlati al trattamento.

Nel 88% dei 33 pazienti delle coorti regime in sequenza sono stati osservati EA di qualsiasi grado. Nel 73% sono stati osservati EA correlati al trattamento, i più comuni sono stati prurito (18%) e aumentato livello delle lipasi (12%). Indipendentemente dalla loro attribuzione, sono stati osservati EA di grado 3-4 nel 33% dei pazienti; correlati al trattamento nel 18%, il più comune è stato elevati livelli delle lipasi (6%). EA seri correlati al trattamento sono stati riportati nel 21%. EA di grado 3-4 endocrini e correlati al trattamento sono stati riportati in 2 pazienti. Un paziente ha avuto una polmonite di grado 2. In totale 3 pazienti (9%) hanno interrotto il trattamento per gli EA correlati al trattamento.

Per entrambi i regimi di trattamento, gli EA correlati al trattamento sono risultati gestibili e in genere reversibili con l'impiego di immunosoppressori (o con l'ormono-terapia sostitutiva nei casi di endocrinopatie). Tra gli 86 pazienti trattati nel corso dello studio, 28/73 (38%) con EA farmaco-correlati sono stati trattati con glucocorticoidi sistemici. In totale 3 pazienti hanno richiesto terapia immunosoppressiva aggiuntiva con infliximab (2 pazienti) o con micofenolato mofetile (1 paziente).

All'altro studio (Hamid et al.) hanno partecipato pazienti con melanoma misurabile metastatico o localmente avanzato non resecabile, adeguate performance status e funzione d'organo. Tra il 1 dicembre 2011 e il 6 settembre 2012, sono stati arruolati 135 pazienti. I risultati si riferiscono a un'estensione (fase B) dello studio già in corso. I pazienti inizialmente arruolati hanno ricevuto lambrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane. Quelli arruolati in seguito hanno ricevuto l'anticorpo alle dosi di 2 mg/kg o 10 mg/kg ogni 3 settimane. Il trattamento è stato protratto fino alla progressione confermata della malattia, alla comparsa di effetti tossici inaccettabili o al ritiro del consenso. Per l'analisi dei dati preliminari sulla sicurezza e sull'attività clinica del lambrolizumab, i pazienti sono stati distinti tra coloro che in precedenza avevano ricevuto ipilimumab (n=48) e coloro che non lo avevano ricevuto (n=87).

Al basale, l'età media è stata 60,4 anni (range 25-94 anni). I pazienti di sesso maschile sono stati il 59%. Il 72% dei pazienti ha avuto un ECOG performance status di 0 e il 27% di 1. Per il 54% lo status di malattia è stato M1c. In circa il 25% dei casi è stato rilevato un aumento dei livelli del LDH. Il 35% è stato in precedenza sottoposto a chemioterapia, il 31% a nessun trattamento sistemico e il 25% a immunoterapia differente dall'ipilimumab.

La frequenza di risposta complessiva, considerando tutte le dosi, in accordo ai criteri di risposta immuno-mediata è stata del 37%. La frequenza di risposta confermata secondo i criteri RECIST^a del 38% (44/117 pazienti). Sono state rilevate ulteriori 8 risposte non confermate, 6 in pazienti non ancora sottoposti a esame radiologico alla data di cutoff. La frequenza di risposta confermata e non confermata è stata del 44%. La frequenza di risposta secondo i criteri RECIST è stata compresa tra il 25% nella coorte alla dose 2 mg/kg ogni 3 settimane e il 52% nella coorte alla dose 10 mg/kg ogni 2 settimane. Nel corso dello studio, il 77% dei pazienti ha avuto una diminuzione del tumore, compresi 8 pazienti con malattia stabile a >24 settimane. La risposta non è risultata differente in funzione della pregressa esposizione all'ipilimumab. La maggior parte delle risposte sono state rilevate già alla prima valutazione radiologica (12 settimane). In totale, l'81% dei pazienti con risposta è risultato ancora in trattamento al momento dell'analisi dei dati (marzo 2013). Dei 52 pazienti con risposta al trattamento, 5 lo hanno sospeso per progressione della malattia e 5 per altre ragioni (soprattutto per gli EA). La mediana della sopravvivenza libera da progressione calcolata su 135 pazienti è stata >7 mesi.

I campioni biotipici delle lesioni in regressione sono risultati densamente infiltrati di linfociti T CD8+, un'evidenza coerente con il meccanismo d'azione del lambrolizumab.

Il 79% dei 135 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di lambrolizumab ha riportato un EA farmaco-correlato di qualsiasi grado e il 13% un EA farmaco-correlato di grado 3-4. Spesso sono stati riportati sintomi generici quali spossatezza, astenia, febbre, brividi, mialgia e cefalea (nel 95% dei casi di basso grado). È stato rilevato un caso di reazione all'infusione di grado 1. Il 21% dei pazienti ha avuto rash e prurito (rash di grado 3-4 nel 2% dei pazienti e prurito di grado 3-4 nell'1%). Nel 9% dei pazienti la vitiligine è stata attribuita al trattamento con lambrolizumab. La maggiore incidenza di EA correlati al trattamento è stata osservata tra i pazienti che hanno ricevuto lambrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane, rispetto a coloro che lo hanno ricevuto ogni 3 settimane e a coloro che lo hanno ricevuto a 2 mg/kg ogni 3 settimane (rispettivamente, 23% vs 4% vs 9%). Il 4% dei pazienti ha avuto polmoniti trattamento-correlate; 9 di grado 3-4. Un paziente, un uomo di 96 anni, è deceduto nel corso dello studio per infarto del miocardio e broncopolmonite. Nell'1% dei pazienti è stato rilevato un aumento di grado 3-4 dei livelli delle aminotransferasi. Sono stati riportati 2 casi di insufficienza renale di grado 3, entrambi sono risultati potenzialmente immuno-mediati. La funzione renale è migliorata alla terapia con glucocorticoidi e alla sospensione della terapia con lambrolizumab. Nel 20% dei pazienti è stata riportata diarrea, ma un solo paziente ha avuto diarrea di grado 3 trattamento-correlata. Questo caso è stato gestito con un trattamento sintomatico e il paziente ha recuperato rapidamente senza necessità di trattamento con glucocorticoidi. Nell'8% dei pazienti è stato riportato ipotiroidismo, che è stato gestito con successo con terapia sostitutiva. In un paziente si è sviluppato ipotiroidismo di grado 3 e insufficienza surrenalica di grado 2, che sono state gestite con misure standard.

I risultati di questi studi dimostrano che in pazienti con melanoma, la somministrazione di nivolumab e lambrolizumab, in monoterapia o in associazione con ipilimumab, migliorano gli outcome del trattamento senza aggravare gli effetti tossici.

Secondo James L. Riley, autore dell'editoriale di accompagnamento, l'identificazione dei tipi cellulari la cui funzione è alterata dalle terapie con anticorpi anti-PD1 e anti-CTLA-4 e l'analisi delle azioni attraverso le quali queste cellule mediano il rigetto del tumore sono aspetti cruciali per comprendere l'azione antitumorale di questi anticorpi. Dalle evidenze che coinvolgono PD-1 e CTLA-4 nella regolazione dell'attivazione delle cellule T è possibile ipotizzare che i bloccanti di PD-1 e di CTLA-4 possano agire insieme e simultaneamente su una cellula, con il risultato di promuovere una risposta immunitaria più robusta. Un altro ipotetico scenario, mutualmente non esclusivo, prevede che gli anticorpi anti-PD1 e anti-CTLA-4 agiscono preferenzialmente su tipi distinti di cellule immunitarie, che cooperano nel promuovere la regressione del tumore. Capire come gli anticorpi anti-PD1 e anti-CTLA-4 agiscono potrebbe anche chiarire le basi della loro interazione che ha riguardato gli effetti antitumorali, ma non quelli tossici immuno-correlati.

Negli ultimi anni sono aumentate le opzioni di terapia per il melanoma e si è assistito a un cambiamento nell'approccio e nella gestione della malattia. Agli agenti chemioterapici standard (ad es., la dacarbazina) e all'immunoterapia con alte dosi di interleuchina (IL)-2, si sono affiancati i farmaci della targeted therapy: il vemurafenib e il dabrafenib, che nei pazienti con melanomi con la mutazione BRAF V600E bloccano il segnale mediato dalle MAPK, il trametinib, che in pazienti con melanomi con le mutazioni BRAF V600 (sia la V600E sia la V600K) media il blocco della MAPK chinasi MEK (che nella via di segnale delle MAPK è a valle di BRAF; Sullivan et al., N. Engl. J. Med. 2013; 369: 173-83; Flaherty et al. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 1694-1703). Riley osserva che nell'era della medicina personalizzata, le terapie con anticorpi anti-CTLA-4 e anti-PD1 appaiono essere piuttosto impersonali: attualmente non è infatti noto se esse necessitino, per essere efficaci, di un particolare genotipo del tumore o del paziente. Le due terapie si distinguono anche per i meccanismi di resistenza. Mentre nel caso delle "piccole molecole" la resistenza spesso si instaura alla comparsa di nuove alterazioni genomiche, nel caso degli anticorpi anti-CTLA-4 e anti PD-1 essa più probabilmente potrebbe insorgere in base ai meccanismi che consentono di sfuggire alle cellule della risposta immunitarie (ad es., down-regulation del complesso maggiore di istocompatibilità e perdita di antigeni) o all'emergenza di nuovi meccanismi di tolleranza immunitaria periferica (che coinvolgono, ad es., le vie di segnale di LAG-3, BTLA o Tim3).

Infine l'editorialista afferma che il successo dell'immunoterapia con anticorpi bloccanti PD-1 e CTLA-4 è il risultato di molti fattori: il riconoscimento del potenziale terapeutico delle molecole al momento della scoperta, la conferma del loro potenziale in fase di sviluppo preclinico e le evidenze fornite da trial clinici ben progettati e condotti. Esso, inoltre, apre la porta ad altri approcci compresi gli anticorpi anti-CD25 e anti-CD40, i vaccini anticancro e le associazioni tra immunoterapie e terapie convenzionali che colpiscono la sopravvivenza e la crescita delle cellule del tumore.

Parole chiave: ipilimumab, nivolumab, lambrolizumab, melanoma, studi di Fase I.

Conflitto d'interesse: Gli studi sono stati finanziati da Merck Sharp and Dohme, Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici:

Wolchok et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 122-133.

Hamid et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 134-144.

Riley J.L. Combination checkpoint blockade — taking melanoma immunotherapy to the next level. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 187-189.

Note:

^aRECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) è un insieme di regole che consentono di stabilire nel corso di un trattamento se il paziente migliora ("risponde"), si mantiene nella stessa condizione ("stabile") o peggiora ("progressione").

Effetto a lungo termine sulla funzione cognitiva della terapia ormonale post-menopausale prescritta a donne da 50 a 55 anni di età: studio WHIMSY (Women's Health Initiative Memory Study of Younger Women)
A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Lo studio WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) ha dimostrato che la terapia ormonale post-menopausale con estrogeni equini coniugati (CEE), quando prescritta a donne di età 65 anni, può causare deficit della funzione cognitiva globale. In media i deficit sono di lieve entità, ma possono persistere per anni all'interruzione della terapia. Al contrario, studi osservazionali, di coorte e ricerche di base hanno suggerito che il trattamento ormonale possa migliorare o preservare le funzioni cerebrali durante la menopausa. Metanalisi e revisioni sistematiche non hanno evidenziato dati coerenti su eventuali benefici della terapia ormonale, tuttavia l'ipotesi di possibili effetti benefici rimane di grande interesse, poiché la terapia ormonale continua a essere ampiamente prescritta per la gestione dei sintomi della menopausa.

Obiettivo dello studio WHIMSY è stato valutare se la terapia ormonale con CEE in donne in post-menopausa di età da 50 a 55 anni possa determinare effetti a lungo termine sulla funzione cognitiva.

Il WHI (Women's Health Initiative) ha compreso 2 studi placebo-controllati a gruppi paralleli. Le candidate a ricevere il trattamento con CEE sono state donne volontarie in post-menopausa. Le donne che hanno utilizzato terapia ormonale sono state considerate eleggibili solo dopo un periodo di wash-out di 3 mesi. L'arruolamento è stato effettuato dal 1996 al 1999 in 40 centri universitari. Le terapie attive sono state 0,625 mg/die di CEE in donne sottoposte a isterectomia e 0,625 g/die di CEE in associazione a 2,5 mg/die di medrossiprogesterone acetato (MPA) in donne con utero; i 2 gruppi sono stati confrontati con placebo. Obiettivo primario è stato valutare la funzione cognitiva globale tramite il TICS-m (Telephone Interview for Cognitive Status-modificato, un questionario di 14 domande da effettuare anche telefonicamente per la valutazione della memoria a breve e a lungo termine, a cui viene attribuito un punteggio da 0 a 50). Obiettivi secondari sono stati la valutazione della: memoria verbale immediata o ritardata (East Boston Memory Test a 12 punti); attenzione e funzioni esecutive (Oral Trail Making Test, modifica del Trail Making Test, che consente una misurazione validata dell'attenzione [Parte A] e delle funzioni esecutive [Parte B], misurate come tempo in secondi); fluidità verbale (Verbal Animals test, misurato come il numero di nomi di animali in 1 minuto); working memory (Digit Span sub test of Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, che consiste in un questionario con 14 item a difficoltà crescente, che il soggetto deve ripetere nel giusto intervallo a ripetizione diretta o inversa).

Le candidate allo studio WHIMSY sono state identificate tra coloro che hanno aderito al WHI quando avevano un'età compresa tra 50 e 54 anni; in totale 1326 donne sono state arruolate. La durata media del follow-up è stata di 7,0 (3,9-10,1) anni, durante i 2 studi compresi nel WHI, che si sono conclusi 7,2 (5,4-10,1) anni prima dell'arruolamento nello studio WHIMSY. L'età media delle partecipanti è stata 67,2 (62,9-73,5) anni alla data della prima valutazione. La seconda valutazione è stata condotta su 1168 donne (88,1%) con un'età media di 68,1 anni. Il tempo intercorso tra le 2 valutazioni per i gruppi di trattamento è stato simile ($P=0,64$). È stato osservato un ragionevole bilanciamento nei potenziali fattori di confondimento durante l'arruolamento nel WHI tra le donne a cui è stato assegnato il trattamento attivo vs placebo (per tutti i fattori: $P>0,05$). I marker di esposizione alla terapia, basati sul conteggio medio di unità posologiche assunte e sulla somma dei conteggi delle unità assunte durante il periodo di follow-up dello studio, sono risultati simili tra i 2 bracci ($P>0,20$). Non sono state rilevate differenze tra i punteggi TICS-m aggiustati delle donne assegnate al trattamento attivo vs placebo ($P=0,66$). Questi risultati sono stati coerenti sia per la terapia con CEE+MPA sia per la monoterapia con CEE. Allo stesso modo, non sono state evidenziate differenze tra i trattamenti per le altre misurazioni della funzione cognitiva, compreso il punteggio composito. Questo dato è stato ottenuto per la terapia con CEE+MPA e la monoterapia con CEE e per tutte le misurazioni delle funzioni cognitive, eccetto per la fluidità verbale. L'assegnazione al trattamento con CEE in monoterapia è stata associata a 0,17 SD (deviazione standard) dei punteggi medi peggiori sulla fluidità verbale con un intervallo di

confidenza del 95% che ha escluso lo 0 (-0,33 a -0,02); CEE+MPA è stata associata con 0,07 SD dei punteggi medi migliori; tuttavia, questo intervallo di confidenza includeva lo 0 (-0,06 a 0,19). Gli aggiustamenti per le covariate per i fattori di rischio di deterioramento cognitivo non hanno determinato cambiamenti significativi dei risultati. L'adesione al trattamento e l'esposizione complessiva sono state debolmente correlate agli alti punteggi delle funzioni esecutive (parziale $r=0,06$, $P=0,003$; $r=0,05$, $P=0,02$), ma sono stati poco correlati ai punteggi di ogni altro dominio o punteggio composito. L'adesione al trattamento e l'esposizione complessiva non sono risultati correlati alla dimensione dell'effetto del trattamento per ogni misurazione della funzione cognitiva. Le pazienti sono state raggruppate in relazione a: indicazione o controindicazione alla terapia con CEE (es., isterectomia), età riferita dell'ultima mestruazione, precedente uso di terapia ormonale. L'analisi ha evidenziato una piccola differenza dell'effetto per ogni misura della funzione cognitiva, con una sola eccezione: per la fluidità verbale, la peggiore performance correlata al trattamento è stata osservata tra le donne che hanno riferito di aver praticato una precedente terapia ormonale, interrotta prima dell'arruolamento in WHI. L'utilizzo di una terapia ormonale precedente è stato associato a un intervallo di tempo più lungo intercorso dall'ultimo periodo mestruale ($P=0,001$): paragonato alle donne che non hanno praticato terapia ormonale, questo tempo medio è stato più lungo di 2,1 anni per le donne che hanno praticato precedente terapia ormonale e di 0,2 anni più lungo per le donne che al momento praticavano terapia ormonale. Poiché la terapia ormonale era stata in precedenza praticata più spesso tra le donne che avevano subito un'isterectomia, è stato creato un modello che includeva l'interazione tra i trattamenti sia in caso d'isterectomia sia di precedente uso di terapia ormonale. Entrambi le condizioni erano statisticamente significative in modo indipendente: le donne che hanno riferito di aver in precedenza praticato terapia ormonale (interazione $P=0,01$) e che sono state sottoposte a isterectomia (interazione $P=0,03$) sembravano avere deficit attribuibili al trattamento della fluidità verbale che non erano evidenti, in media, nelle altre donne. Tra le donne assegnate al trattamento con terapia ormonale durante il periodo in WHI, 28 (4,0%) hanno riferito l'utilizzo di tale terapia a diversi tempi durante il periodo di follow-up post-studio, paragonate a 24 (3,8%) di quelle assegnate al placebo ($P=0,82$). L'uso nel periodo successivo allo studio di terapia ormonale non è stato associato a deficit per nessuna delle misurazioni della funzione cognitiva ($P>0,18$). Limitazioni dello studio sono rappresentate dal fatto che lo studio WHIMSY non ha valutato la possibilità che l'inizio di una terapia ormonale durante la menopausa e il mantenimento di questa possa avere un'influenza sulla funzione cognitiva sia a breve che a lungo termine e che le pazienti arruolate hanno ricevuto la terapia ormonale almeno 3 mesi prima della randomizzazione e che il loro ultimo periodo mestruale si è verificato in media da 4 (no precedente isterectomia) a 8 (precedente isterectomia) anni prima dell'arruolamento in WHI. Poiché si tratta di donne volontarie seguite in studi clinici, queste potrebbero non rappresentare la popolazione generale. In ultimo, in WHI non c'è stato il mascheramento del trattamento assegnato e questo potrebbe avere influenzato la disponibilità delle partecipanti allo studio WHIMSY e le loro performance nei test cognitivi.

Una terapia con CEE non determina alcun beneficio o rischio complessivo sulla funzione cognitiva quando somministrata in donne in post-menopausa di età compresa tra 50 e 55 anni. Non è stato possibile valutare se iniziare e mantenere tale terapia durante la menopausa possa condizionare la funzione cognitiva sia nel breve che nel lungo termine.

L'editoriale di accompagnamento commenta che circa 10 anni fa, lo studio WHIMS aveva evidenziato che, rispetto al placebo, la terapia ormonale in post-menopausa in donne anziane poteva causare un aumento di 2 volte il rischio di demenza, i peggiori tassi di declino cognitivo nel tempo e una diminuzione del volume cerebrale alla risonanza magnetica. Gli autori riportano nuovi dati dello studio WHIMSY, nel quale sono stati sapientemente sfruttati i dati delle 1272 partecipanti a iniziative per la salute della donna (WHI) che avevano un'età da 50 a 55 anni. La funzione cognitiva appare simile confrontando le donne che avevano praticato terapia ormonale vs placebo; non ci sono in WHIMSY evidenze di un sostanziale peggioramento della funzione cognitiva associato all'uso di ormoni in giovane età. Questi dati sono importanti per le donne in menopausa, poiché il trattamento con estrogeni è quello di scelta per i sintomi vasomotori della menopausa e per la prevenzione dell'osteoporosi nelle pazienti ad alto rischio di frattura. Nonostante tutto, i risultati dello studio WHIMSY possono essere considerati

deludenti poiché non forniscono evidenze di sostanziali benefici della terapia ormonale sulla funzione cognitiva quando somministrata in donne giovani. Particolare attenzione è stata posta sull'opportunità terapeutica che la terapia ormonale rappresenta, in donne in post menopausa, per la prevenzione di alcune patologie croniche (demenza e malattia coronarica), quando praticata in giovane età o vicino alla menopausa. Diversi studi hanno trovato una tendenza alla diminuzione del rischio di malattie cardiache in giovani donne che praticavano terapia con estrogeni con una significativa riduzione del rischio totale d'infarto del miocardio per le donne in post menopausa in terapia ormonale. Ulteriori prove di tali dati sono ottenibili da studi di valutazione degli estrogeni nella prevenzione dell'aterosclerosi: questi studi dimostrano una riduzione statisticamente significativa nella progressione dell'aterosclerosi in giovani donne sane trattate con estrogeni vs placebo. In contrasto, il recente studio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) condotto su donne tra 42 e 59 anni trattate con basse dosi di estrogeni in associazione a progesterone per un massimo di 4 anni, non ha rilevato differenze nella funzione cognitiva comparato al placebo. Allo stesso modo, una metanalisi di 30 studi clinici randomizzati non ha trovato evidenze a supporto di un beneficio del trattamento ormonale sulla funzione cognitiva in relazione all'età e all'avvicinarsi della menopausa. Lo studio WHIMSY rappresenta un nuovo approccio per l'analisi di dati scientifici, in primo luogo perché sfrutta dati esistenti per rispondere a nuovi quesiti clinici e secondariamente perché utilizza metodi non tradizionali di misurazione degli outcome che potrebbero rappresentare nuovi metodi per promuovere la salute cognitiva.

Conflitto di interesse: uno degli autori ha ricevuto un contributo da diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: terapia ormonale/CEE, post-menopausa, funzione cognitiva.

Conflitto d'interesse: Alcuni Autori sono consulente e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici:

Espeland MA et al. Long-Term Effects on Cognitive Function of Postmenopausal Hormone Therapy Prescribed to Women Aged 50 to 55 Years. *JAMA Intern Med.* 2013 Jun 24;1-8. [Epub ahead of print]
Grodstein F. Hormone Therapy in Younger Women and Cognitive Health. *JAMA Intern Med.* 2013 Jun 24;1-2. [Epub ahead of print].

L'opinione dei pazienti sull'utilizzo del trattamento con placebo: un sondaggio telefonico

A cura del Dott. Vincenzo Urso

Da diversi sondaggi condotti interpellando i medici emerge che l'utilizzo del placebo è una pratica comune. Una recente indagine che ha coinvolto internisti e reumatologi ha rilevato che la metà degli intervistati ha utilizzato il trattamento con placebo, definito come "una terapia i cui benefici derivano dalle positive aspettative del paziente, piuttosto che dal meccanismo fisiologico o farmacologico della molecola utilizzata" (Tilburt, et al., *BMJ* 2008;337:a1938). Il trattamento con placebo prevede spesso l'utilizzo di molecole farmacologicamente attive, come vitamine o analgesici (meno spesso molecole inerti), che il medico prescrive al paziente con la prospettiva di una risposta clinica dovuta più all'atteggiamento psicologico del paziente, che alle specifiche azioni farmacologiche. L'utilizzo del placebo come parte integrante della terapia medica è oggetto di critiche per la sua controversa eticità: potrebbe infatti richiedere di ingannare il paziente. Le linee guida per la pratica clinica degli Stati Uniti vietano l'utilizzo del placebo e sottolineano la possibilità che esso possa minare la relazione medico-paziente. Nell'attuale dibattito sull'utilizzo del placebo nella pratica clinica manca l'opinione dei pazienti e poche ricerche sono state condotte per comprendere la loro idea sull'argomento. Conoscere l'opinione della popolazione sull'utilizzo di trattamenti placebo è fondamentale per regolamentarne l'utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

Allo scopo di valutare l'opinione dei pazienti sull'utilizzo in clinica del placebo è stata condotta una indagine su soggetti adulti afferenti al piano sanitario della California del Nord.

Nell'indagine è stata utilizzata una definizione di "trattamento con placebo" accuratamente elaborata tramite l'utilizzo di una combinazione di domande generali e di scenari dettagliati.

Il campione scelto per effettuare l'indagine era composto da soggetti di età 18-75 anni, afferenti almeno una volta nei 6 mesi precedenti al Kaiser Permanente Northern California Health Plan. Le caratteristiche demografiche e sanitarie della popolazione scelta erano simili a quelle della popolazione generale della California del Nord. Tutti i soggetti eleggibili sono stati stratificati per età e contattati telefonicamente secondo un ordine casuale. È stata inviata ai potenziali partecipanti una lettera introduttiva nella quale era descritto lo studio, illustrando lo scopo e gli obiettivi primari; in questo modo sono stati scartati i soggetti che non accettavano di partecipare. Sono stati inoltre esclusi i pazienti dementi e gli individui con problemi di comunicazione (per motivi di lingua o problemi di udito). Ai partecipanti è stato offerto un compenso di 20\$ ed è stato chiesto di esprimere un'opinione sulla connessione tra corpo, mente e benessere. È stata esaminata anche la conoscenza dell'argomento placebo e dell'effetto placebo. A ciascun soggetto è stata fornita una spiegazione esaustiva della definizione "trattamento placebo", da aver ben chiara per tutta la durata dell'intervista (il soggetto doveva comprendere che questo tipo di trattamento può funzionare perché capace di determinare un effetto placebo). È stato chiesto ai partecipanti di esporre la propria convinzione sul meccanismo dell'effetto placebo e sulla credibilità dei medici che raccomandano tale terapia, utilizzando sia domande generiche che specifiche e ipotizzando vari scenari nei quali cambiava la composizione del placebo, l'indicazione terapeutica e la modalità di descrizione del trattamento. I soggetti reclutati sono stati randomizzati a due scenari che variavano in accordo al fatto che il paziente fosse consapevole o meno che il medico stesse prescrivendo un trattamento placebo. È stata infine indagata la disponibilità personale ad assumere un trattamento placebo in scenari diversi.

Su 1800 comunicazioni inviate, 1598 soggetti risultavano potenzialmente eleggibili. Di questi, 853 hanno completato l'intervista telefonica, 312 non hanno voluto partecipare e 419 non sono risultati raggiungibili al quinto tentativo di chiamata (limite massimo stabilito). Il tasso di risposta è stato del 53,4% per tutte le persone potenzialmente eleggibili (853/1598) e del 73,2% (853/1165) per tutti i soggetti raggiungibili telefonicamente. I partecipanti sono stati principalmente donne (n=524, 61,4%) con età media di 45 anni. La percentuale di soggetti laureati è risultata del 43,6% (n=372). La maggior parte degli intervistati è risultato in stato di salute eccellente (n=170) o molto buono (n=359). La maggior parte degli intervistati ha risposto che "la mente può influire sullo stato di salute" (96,4%; IC 95%: 95,1-97,6%), che "pensare positivamente può migliorare i sintomi fisici di una malattia" (9,51%; 89,6-93,4%) e che "il giudizio positivo di un medico su un farmaco o un trattamento può avere una certa influenza sulla risposta del paziente a quel determinato trattamento" (85,0%; 82,6-87,4%). L'80,7% degli intervistati ha dimostrato familiarità con il termine "placebo" prima di conoscerne la definizione esatta. Il 69,4% ha affermato che il trattamento placebo può determinare cambiamenti fisici nell'organismo. L'83,1% (80,5-85,7%) di credere che il trattamento placebo possa essere efficace solamente se il paziente ha fiducia nel proprio medico curante e che non si deve essere consapevoli di assumere un placebo. Secondo solo il 21,9% (19,1-24,7%) è inaccettabile per un medico il ricorso a un trattamento placebo, mentre secondo il 76,2% (73,4-79,1%) è possibile l'utilizzo del placebo da parte dei medici nell'ottica di ottenere benefici per il paziente senza rischi. Questa percentuale tuttavia scendeva al 50,1% (46,7-53,4%) nella prospettiva che il medico non fosse certo dei benefici derivanti da tale trattamento. Il 70% (66,9-73,1%) ha affermato di essere d'accordo con un medico che somministra un trattamento placebo sicuro in risposta a una richiesta dei pazienti di voler assumere "qualcosa per stare meglio". Secondo il 74,7% (70,4-78,7%) è giusto che un medico possa prescrivere, per esempio, un placebo sicuro per il dolore gastrico moderato da causa sconosciuta, ma ritenuto poco grave, mentre secondo il 65,6% (62,3-68,8%) non è corretto prescrivere un trattamento placebo per un paziente che richiede antibiotici per i sintomi del raffreddore. In questo scenario, il 92,1% (90,3-93,9%) non ha giudicato appropriata la prescrizione di antibiotici. Diversi intervistati hanno sottolineato l'importanza dell'onesta intellettuale del medico nella prescrizione di un placebo; il 74,5% (70,4-78,7) ha affermato che nel caso in cui il trattamento per il dolore gastrico avesse avuto effetto positivo, il medico avrebbe dovuto avvisare il paziente circa il fatto di aver prescritto un placebo. Nel caso invece del raffreddore, è stato chiesto ai partecipanti cosa secondo loro sarebbe accaduto al rapporto

medico-paziente nel caso in cui quest'ultimo avesse scoperto di aver assunto un placebo. Secondo il 53,9% (50,5-57,3%) tale scoperta avrebbe potuto compromettere la relazione medico-paziente; secondo solo il 17,6% (15-20,2%) il trattamento con placebo non avrebbe intaccato la prosecuzione del rapporto medico-paziente. Nel caso in cui il trattamento placebo non avesse funzionato, secondo la maggior parte degli intervistati (81,2%; 78,5-83,8%) questo avrebbe sicuramente compromesso il rapporto medico-paziente. È stato infine chiesto ai partecipanti di immaginare uno scenario in cui veniva loro prescritto un placebo per il trattamento di un dolore gastrico moderato e di averlo assunto sapendo che si trattava di un placebo. Il 65,4% (60,8-70%) ha affermato che probabilmente (36,5%; 31,9-41,1%) o certamente (28,9%; 24,5-33,2%) sarebbero stati d'accordo ad assumere tale trattamento per quella situazione clinica.

Dai dati emersi emerge un atteggiamento di generale apertura dei pazienti al trattamento con placebo. La maggior parte (50-84%) giudica accettabile la prescrizione di placebo in particolare se il medico assume un atteggiamento di certezza riguardo i benefici derivanti dalla cura. Meno di un quarto dei soggetti ritiene inaccettabile il ricorso al placebo. La maggior parte inoltre ha dichiarato di essere disposta ad assumere placebo in diversi scenari clinici.

Parole chiave: effetto placebo, indagine telefonica, rapporto medico-paziente.

Riferimento bibliografico:

Chandros Hull S et al. Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey BMJ 2013;346:f3757-f3766.

Valutazione dell'associazione tra prescrizione di farmaci agli adulti ed esposizioni e intossicazione dei bambini

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

Nonostante i numerosi interventi di sanità pubblica, l'assunzione accidentale di farmaci da parte dei bambini continua a essere un problema rilevante. Negli USA più di 70.000 bambini ogni anno accedono al Pronto Soccorso (Emergency Department, ED) per assunzione non intenzionale di farmaci. Tra il 2001 e il 2008, l'incidenza di visite in ED e di ricoveri sono aumentate, rispettivamente del 30% e 36%. L'assunzione accidentale è più frequente per i farmaci dispensati dietro presentazione di ricetta, rispetto ai farmaci da banco, e i bambini di età <5 anni sembrano essere particolarmente a rischio.

Scopo dello studio è stato valutare l'associazione tra le prescrizioni farmacologiche agli adulti e l'esposizione ai farmaci e le intossicazioni dei bambini e identificare le classi di farmaci e i gruppi di età pediatriche a maggior rischio.

Sono stati analizzati i casi di esposizione e intossicazione riferite agli US Poison Centers dal 2000 al 2009 per i farmaci maggiormente prescritti agli adulti: analgesici (11,4% di tutte le prescrizioni), antiiperlipidemici (6,2%), antidepressivi (4,5%), antidiabetici (4,2%) e beta-bloccanti (4%). In seguito, gli antidepressivi sono stati esclusi per focalizzare l'analisi sui farmaci di esclusiva prescrizione nell'adulto, per evitare di registrare eventi avversi legati ad una loro prescrizione al bambino. Per gli analgesici, l'analisi è stata limitata ai soli oppioidi, per evitare classificazioni errate legate all'uso di farmaci da banco. L'analisi è stata limitata ai farmaci a singolo principio attivo e con sola formulazione orale. I dati sulle esposizioni e intossicazioni in pediatria sono stati ottenuti dalla banca dati dall'American Association of Poison Control Center's National Poison Data System (NPDS). Sono state inserite informazioni dettagliate per ciascuna esposizione o intossicazione, compresi i dati demografici, i nomi dei farmaci e le circostanze specifiche dell'assunzione. È stato previsto un follow-up per ottenere informazioni aggiuntive sulle caratteristiche cliniche degli eventi e sul loro esito.

Tutti i casi registrati da NPDS da gennaio 2000 a dicembre 2009 sono stati analizzati per i farmaci di interesse, per gli eventi clinici e per gli accessi in ED o i ricoveri di bambini e adolescenti suddivisi per età 0-5, 6-12 e 13-19 anni. Sono stati esclusi dall'analisi i casi per i

quali la descrizione dell'esposizione o dell'intossicazione indicavano che l'evento era associato a una prescrizione pediatrica, come nel caso di una somministrazione di dose errata di farmaco da parte dei genitori. Le prescrizioni di farmaci agli adulti sono state verificate utilizzando il National Ambulatory Medical Care Survey, una panoramica nazionale annuale delle visite ambulatoriali condotte dal National Center for Health Statistics. I dati registrati su un campione considerato rappresentativo dell'uso di farmaci negli USA, includevano i dati demografici dei pazienti, i dettagli delle manifestazioni cliniche e delle prestazioni sanitarie richieste, inclusa la terapia farmacologica. Il ricorso alle procedure mediche è registrato nella NPDS in base a 7 livelli sulla base delle prestazioni erogate: 1) nessun trattamento, 2) trattamento e dimissione, 3) ricovero in unità di terapia non intensiva; 4) ricovero in un unità di terapia intensiva; 5) accesso a terapia psichiatria; 6) mancato accesso a terapie mediche nonostante l'indicazione; 7) persi al follow-up. Per l'analisi, sono stati combinati i ricoveri presso le unità di terapia non intensiva e intensiva. I mancati ricoveri sono stati considerati come pazienti persi al follow-up. La morbilità correlata all'esposizione e all'intossicazione da farmaci, è stata misurata usando le categorie di esito NPDS. Sono stati considerati come eventi gravi quelli con gli esiti derivanti dalla combinazione degli 'effetti moderati' (sintomi prolungati o gravi che hanno richiesto procedure mediche), quelli 'maggiori' (segni o sintomi pericolosi per la vita del paziente o che hanno determinato una qualche invalidità residua dovuta all'esposizione al farmaco) e i decessi (fatalità correlata all'esposizione del farmaco). Il nesso di causalità è stato calcolato mediante il Granger causality model*.

Nel 10 anni presi in esame sono state rilevate 38485 esposizioni/intossicazioni pediatriche a ipoglicemizzanti orali, 39693 a antiiperlipidemicici, 49075 a beta-bloccanti e 62416 a oppioidi. Le medie per anno di esposizioni/intossicazioni pediatriche per fascia di età (0-5, 6-12 e 13-19 anni) sono state, rispettivamente: ipoglicemizzanti orali, 3195, 206 e 440; antiiperlipidemicici 3486, 232 e 244; beta-bloccanti, 3858, 443 e 597; oppioidi, 3293, 590 e 2330.

Le prescrizioni rivolte agli adulti sono state significativamente associate all'esposizione/intossicazione pediatrica per tutte le età. L'aumento dell'1% delle prescrizioni di oppioidi agli adulti è stato associato a una variazione di esposizioni/intossicazioni per 1000000 individui pari a 1,53 (IC 95%, 1,13-1,88) per la fascia 0-5 anni, 0,08 (0,04-0,12) per la fascia 6-12 anni e 0,74 (0,64-0,84) per la fascia 13-19 anni. I corrispondenti valori per la prescrizione di ipoglicemizzanti orali sono stati, rispettivamente, 0,35 (0,27-0,43), 0,02 (0,01-0,03) e 0,05 (0,03-0,07); di antiiperlipidemicici, 0,35 (0,28-0,42), 0,02 (0,01-0,02) e 0,01 (0,01-0,03); di beta-bloccanti 0,48 (0,36-0,59), 0,01 (0,01-0,03) e 0,04 (0,02-0,05).

L'analisi di causalità di Granger ha suggerito che la prescrizione agli adulti è stata la causa di Granger di esposizione/intossicazione pediatrica per 7/12 combinazioni farmaco-fascia di età pediatrica. Ad esempio, la prescrizione di oppioidi agli adulti è stata la causa di Granger di esposizione/intossicazione pediatrica per tutte le fasce di età (0-5 anni: $F=2,20$, $P<0,05$; 6-12 anni: $F=6,42$, $P<0,001$; 13-19 anni: $F=4,31$, $P<0,001$). Tra i bambini di 0-5 anni, la prescrizione di tutti i tipi di farmaci agli adulti è stata la causa di Granger di esposizione/intossicazione pediatrica ($P<0,05$). La prescrizione di oppioidi o di antiiperlipidemicici agli adulti sono state cause di Granger di esposizione/intossicazione pediatrica tra i bambini di 6-12 anni ($P<0,05$). Solo la prescrizione di oppioidi agli adulti è risultata cause di Granger di esposizione/intossicazione pediatrica tra i ragazzi di 13-19 anni.

Sono state registrate un totale di 92715 visite in ED per esposizione/intossicazione a farmaci; la frequenza è risultata maggiore per gli eventi correlati ai farmaci ipoglicemizzanti orali (60,3%) e ai beta-bloccanti (59,6%), mentre gli eventi gravi e i ricoveri sono stati più frequenza per gli oppioidi (26,3% vs 35,0%, rispettivamente) e gli ipoglicemizzanti orali (19,5% vs 49,4%, rispettivamente).

L'incremento delle prescrizioni agli adulti nel periodo osservato è risultato correlato a una frequenza maggiore di esposizione/intossicazione pediatrica e sembra esserne una causa diretta. L'uso di oppioidi è sempre più diffuso tra gli adulti, pertanto anche il rischio di intossicazione in bambini tra gli 0 e 5 anni è in aumento, anche rispetto agli altri farmaci presi in considerazione.

Uno dei limiti di questo studio è che il sistema NPDS si affida in parte alle informazioni riportate dal paziente e non è sempre possibile definire la quantità di farmaco assunta dal bambino. Inoltre, poiché non sono stati considerati i dati sulle specialità medicinali contenenti associazioni farmacologiche, l'analisi potrebbe aver sottostimato il numero di esposizioni e intossicazioni per le classi farmacologiche di interesse. Dal momento che la segnalazione ai

Poison Control Center è volontaria, è anche possibile che i medici segnalino preferenzialmente alcune categorie di farmaci rispetto ad altre. Infine, le banche dati utilizzate non consentono di avere dettagli specifici degli episodi di intossicazione compresa la relazione di parentela esistente tra i bambini intossicati e gli adulti ai quali il farmaco era stato prescritto, cosa che permetterebbe lo sviluppo di interventi di sicurezza mirati.

L'aumento dell'uso di oppioidi, antiiperlipidemici, ipoglicemizzanti orali e beta-bloccanti fra gli adulti è stato associato al corrispondente incremento dell'esposizione e intossicazione da questi farmaci nei bambini. Questi eventi hanno comportato un importante ricorso a procedure mediche in termini di ammissioni all'ED e ricoveri.

Parole chiave: prescrizione di farmaci, esposizioni/intossicazioni pediatriche, analisi retrospettiva.

Riferimenti bibliografici

Burghardt LC et al. Adult prescription drug use and pediatric medication exposures and poisonings. *Pediatrics* 2013;132

Note:

*Granger causality model. Nella branca di statistica che si occupa di economia (econometria), la causalità di Granger è un concetto, espresso da CWJ Granger (Nobel per l'economia 2003) (*Econometrica*, 37, 424–438, 1969) e ampliato successivamente da C Sims (Nobel per l'economia 2011), che mira a determinare in maniera statistica una causalità tra variabili espresse in un modello VAR (Vector AutoRegression, è un sistema di equazioni simultanee). Alla base di questa nozione c'è la distinzione delle variabili di un modello econometrico tra esogene ed endogene: le prime causano le seconde. Tale determinazione delle variabili derivava in precedenza da considerazioni puramente teoriche, Granger intuì che si poteva determinare anche in maniera statistica.

Trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva dopo fallimento con metotrexate (studio CSP 551 RACAT)

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

La diagnosi precoce e le nuove strategie terapeutiche hanno determinato, negli ultimi decenni, un drastico miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). Spesso la prima linea di trattamento è il metotrexate (MTX), anche se solo nel 30% dei casi l'impiego di questo farmaco in monoterapia si traduce in una riduzione del grado di attività della malattia. Tutti i farmaci biologici approvati dalla FDA e molte associazioni di farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs, DMARD) si sono dimostrati più efficaci del placebo, se somministrati contemporaneamente a MTX; l'opzione più frequentemente intrapresa dal clinico rimane, però, l'associazione MTX + inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF). Gli inibitori del TNF sono molto più costosi dei DMARD, perciò questa scelta ha pesanti ripercussioni economiche.

Scopo dello studio è confrontare l'introduzione di DMARD convenzionali vs etanercept (farmaco biologico inibitore del TNF) in pazienti in cui non si sia raggiunto un sufficiente controllo della malattia con MTX in monoterapia.

Si tratta di uno studio multicentrico, in doppio-cieco, di non inferiorità, della durata di 48 settimane, in cui 353 pazienti affetti da AR in fase attiva, sono stati randomizzati, da luglio 2007 a dicembre 2010, a ricevere MTX (già assunto in monoterapia)+sulfasalazina+idrossiclorochina (triple therapy) vs MTX+etanercept (etanercept-MTX therapy). A 24 settimane, i pazienti che non hanno risposto al trattamento assegnato alla randomizzazione sono stati assegnati all'altro gruppo. I criteri di inclusione sono stati: età ≥ 18 anni; diagnosi di AR secondo i criteri dell'American College of Rheumatology del 1987; trattamento con una dose stabile di MTX (fra 15 e 25 mg/settimana) per almeno 12 settimane; Disease Activity Score (DAS) $\geq 4,4$; adeguata funzionalità epatica, renale e midollare; trattamento con FANS o corticosteroidi (CS, prednisone < 10 mg o dosaggi equivalenti di altri CS) ≥ 1 o ≥ 2 settimane precedenti l'ingresso nello screening. I criteri di esclusione sono stati: trattamento con

leflunomide, ciclosporina, sali d'oro, anakinra, azatioprina e penicillamina in combinazione con MTX nelle 8 settimane precedenti la randomizzazione; trattamento con MTX, sulfasalazina e idrossiclorochina in combinazione per più di 4 settimane, le 4 settimane precedenti l'ingresso nello screening; precedenti terapie con inibitori del TNF per più di 5 settimane (se il paziente aveva già effettuato trattamenti con questi farmaci per meno di 5 settimane, la sospensione non doveva essere stata per tossicità o mancata efficacia e l'ultima dose di etanercept o di adalimumab/infliximab doveva essere stata somministrata ≥ 4 o ≥ 8 settimane prima dello screening, rispettivamente); terapia con ciclofosfamide in atto; iniezioni (in vena, intramuscolo o intra-articolari) di steroidi i 30 giorni precedenti la randomizzazione; vaccini vivi attenuati 90 giorni prima dell'ingresso nello studio; infezioni acute o croniche per cui fosse stato somministrato un antibiotico per via parenterale 1 mese prima o un antibiotico per via orale 2 settimane prima dello screening; anamnesi patologica remota positiva per HIV o infezioni opportunistiche; consumo di sostanze d'abuso o malattie psichiatriche; scompenso cardiaco NYHA classe III-IV; sclerosi multipla; mielite trasversa; neurite ottica; porfiria; degenerazione maculare (eccetto autorizzazione oculistica all'inserimento nello studio); patologia oncologica (tranne tumore cervicale in situ o tumore della pelle non-melanoma) o ematologica; LES, spondiloartropatia sieronegativa o qualsiasi altra forma di artrite ad eccezione dell'osteoartrite; psoriasi a meno di positività del fattore reumatoide; qualsiasi condizione patologica considerata controindicata dagli sperimentatori; ipomobilità con necessità di impiego di presidi per la mobilitazione del paziente o allettamento; gravidanza, allattamento, assenza di appropriata contraccezione in donne potenzialmente fertili; aspettativa di vita < 2 anni.

L'outcome primario è stato il miglioramento del DAS28 a 48 settimane. Gli outcome secondari sono stati la progressione radiologica della malattia (valutata mediante il metodo di Sharp modificato secondo van der Heijde^o); la percentuale di pazienti con DAS28 3,2 (malattia a bassa attività); la risposta secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR20, 50 o 70[#]); la risposta secondo il Clinical Disease Activity Index (CDAI)[@]; gli outcome funzionali ottenuti mediante l'Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II)^s. Gli esami radiologici (mani, polsi, piedi) sono stati eseguiti al basale, a 24 e 48 settimane e letti separatamente da due operatori qualificati (il punteggio utilizzato per l'analisi era la media dei due assegnati da ogni singolo sperimentatore).

Le caratteristiche basali sono risultate simile tra i due gruppi, così come l'adesione alla terapia e la percentuale di pazienti che ha abbandonato lo studio. In 309/353 pazienti randomizzati è stato possibile valutare il DAS28 a 48 settimane. In entrambi i bracci di trattamento vi è stato un significativo miglioramento nel corso delle prime 24 settimane di trattamento ($p=0,001$ per il confronto con il basale). Il 27% dei pazienti in ogni gruppo ha richiesto, a 24 settimane, il passaggio all'altro gruppo di trattamento; questi hanno mostrato un miglioramento dopo lo switch ($p<0,001$) e la risposta dopo il cambio di trattamento non è stata significativamente differente nei due gruppi ($p=0,08$). Il miglioramento del DAS28 a 48 settimane, rispetto al basale, è stato paragonabile nei due gruppi (-2,1 per la triple therapy e -2,3 per la etanercept-MTX therapy, $p=0,26$). L'associazione sulfasalazina+idrossiclorochina+MTX si è dimostrata non inferiore all'associazione etanercept+MTX: il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% pari a 0,41 per la differenza del DAS28 a 48 settimane vs basale è risultato, infatti, al di sotto del margine di non inferiorità prestabilito di 0,6 ($p=0,002$). Non vi è stata, inoltre, alcuna differenza significativa negli outcome secondari o negli eventi avversi maggiori correlati al trattamento. In particolare, i pazienti randomizzati alla triple therapy hanno avuto una progressione media pari a 0,54 unità al Sharp score vs 0,29 per coloro che hanno ricevuto il farmaco biologico ($p=0,43$). ACR20 e 50 sono stati simili nei due gruppi con un miglioramento a 24 e 48 settimane, mentre l'ACR70 ha indicato la superiorità dell'associazione etanercept+MTX a 24 settimane, superiorità non mantenuta a 48 settimane (ciò potrebbe suggerire che il miglioramento con etanercept+MTX potrebbe essere più rapido). In entrambi i gruppi vi è stato un miglioramento degli outcome funzionali. Gli eventi avversi sono stati registrati fino a 4 settimane dopo la fine del trattamento in cieco; 222 pazienti sono stati trattati con sulfasalazina+idrossiclorochina+MTX, mentre 219 con l'associazione etanercept+MTX: eventi avversi gastrointestinali sono stati più frequenti con la triple therapy, mentre le infezioni e gli eventi avversi della cute e sottocute nella etanercept-MTX therapy. Diciassette pazienti hanno interrotto il trattamento per la comparsa di eventi avversi correlati al trattamento. Anche se la frequenza di eventi avversi seri è stata simile nei due gruppi, vi sono state 12 infezioni gravi, di cui una è esitata nella morte del paziente e un'altra in un

ricovero ospedaliero, nel gruppo etanercept+MTX vs 4, tutte risolte senza sequele, nella triple therapy.

La somministrazione di sulfasalazina+idrossiclorochina+MTX è non inferiore all'associazione etanercept+MTX in pazienti affetti da AR in fase attiva nonostante la monoterapia con MTX.

L'associazione di sulfasalazina e idrossiclorochina a MTX in prima linea e l'eventuale switch a etanercept+MTX rappresenterebbe, secondo gli autori, una scelta clinica costo-efficace adeguata.

Lo studio ha alcuni limiti: la dimensione campionaria prestabilita non è stata raggiunta; il 54% sono stati maschi (vs il 20-30% abituale), ciò potrebbe aver inficiato i risultati in quanto gli uomini sembrerebbero avere una risposta migliore alla terapia rispetto alle donne; la dose media di MTX somministrata (19,6 mg/settimana) è significativamente più elevata rispetto a quanto già presente in letteratura (13,5–17 mg/settimana).

Nell'editoriale di accompagnamento si sottolinea che il margine di non inferiorità stabilito dagli autori (0,6) è inferiore alla minima riduzione del DAS28 considerata clinicamente significativa (1,2); si rimarca, inoltre, la necessità di altri studi ben disegnati, essendo i dati ancora contrastanti, come testimoniato dagli studi che dimostrano una modesta superiorità dei farmaci biologici vs i DMARD.

Parole chiave: artrite reumatoide, DMARDs, etanercept, metotrexate.

Conflitti di interesse: diversi Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Bibliografia:

O'Dell JR et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N. Engl. J. Med. 2013;369:307-18.

Bathon JM & McMahon DJ. Making rational treatment decisions in rheumatoid arthritis when methotrexate fails. N. Engl. J. Med. 2013;369:384-5.

Note

* indice di valutazione dell'attività dell'AR costituito da quattro variabili: numero di articolazioni dolenti e tumefatte su 28, logaritmo naturale della VES (mm/h), autovalutazione dell'attività della malattia tramite scala analogica visiva (VAS). Un DAS28 >5,1 indica una malattia ad elevata attività, <3,2 a bassa attività, <2,6 remissione. Una risposta significativa clinicamente corrisponde ad una riduzione del DAS28 1,2 rispetto al basale.

° metodo che misura radiograficamente il numero e la dimensione delle erosioni articolari ed il grado di riduzione della rima articolare in mani/polsi e piedi. Le erosioni vengono punteggiate in 16 articolazioni. Lo score per le erosioni è compreso fra 0 e 5 per le mani e fra 0 e 10 per i piedi (punteggio da 0 a 5 per ogni lato della superficie articolare). Lo score totale per le erosioni è compreso fra 0 e 160 per le mani e fra 0 e 120 per i piedi. La riduzione della rima articolare è valutata in 15 articolazioni per ciascuna mano e polso ed in 6 articolazioni per ciascun piede. Lo score per la riduzione della rima articolare è compreso fra 0 e 4, con un punteggio totale fra 0 e 120 per le mani e fra 0 e 48 per i piedi. Un punteggio più alto indica una maggior estensione della patologia in sede articolare.

questi criteri definiscono un miglioramento del 20 (ACR20), 50 (ACR50) o 70% (ACR70), rispettivamente, della conta delle articolazioni tumefatte e dolenti e di almeno 3 dei seguenti 5 parametri: valutazione del dolore da parte del paziente (VAS), dell'attività generale di malattia da parte del paziente e del medico (VAS), dello stato funzionale da parte del paziente (HAQ), PCR.

@ mediante la valutazione di parametri clinici (dolorabilità e tumefazione articolare), di laboratorio (VES, PCR) e indicatori di malattia da parte del paziente (GH) permette la definizione dell'attività della malattia. Maggiore è il punteggio, più elevata l'attività della malattia.

§ valutazione e monitoraggio dello stato di salute del paziente reumatico in termini di QoL.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Ipoglicemia iatrogena evitabile in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale: rischi associati all'uso di dispositivi per il monitoraggio non specifico della glicemia e all'interazione farmaco-dispositivo

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Nonostante la grande attenzione circa la prescrizione e somministrazione contemporanea di 2 o più terapie farmacologiche incompatibili che possono causare l'insorgenza di interazioni, spesso pericolose, i clinici, meno frequentemente, sospettano la possibilità di errori negli esiti delle analisi del sangue dovuti a interazioni chimiche che avvengono tra i dispositivi diagnostici e gli agenti farmacoterapeutici.

Anche se tutte le informazioni circa le precauzioni da adottare e la guida all'uso si trovano spesso all'interno della confezione, questo non garantisce con certezza che i professionisti sanitari (HCP) effettivamente leggano o applichino queste precauzioni nella maggioranza dei casi.

Dispositivi point-of-care (POC) per il monitoraggio della glicemia sono praticamente onnipresenti all'interno dei sistemi di assistenza sanitaria e i medici dipendono dalle informazioni ricavate da questi dispositivi per decidere gli appropriati interventi terapeutici. Tuttavia, è presente un significativo e potenzialmente letale rischio di mismanagement dei livelli glicemici dovuto alle letture dei valori glicemici ottenute da dispositivi di monitoraggio non specifici.

L'accuratezza dei diversi dispositivi utilizzati per misurare la glicemia dipende dalla capacità intrinseca di distinguere tra glucosio e zuccheri diversi dal glucosio; in caso di mancato discernimento tra i vari zuccheri il dispositivo riporterà falsi positivi.

La metodologia GDH-PQQ (glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone) è una delle più utilizzate per la glucometria POC; questo saggio enzimatico non è in grado di distinguere il glucosio dagli altri zuccheri tra cui maltosio, galattosio, xilosio, mettendo, perciò, potenzialmente a rischio i pazienti.

In questo lavoro sono stati, quindi, riportati alcuni casi di pazienti con ESRD (end stage renal disease) sottoposti a terapia sostitutiva con dialisi peritoneale (PD) usando icodestrina (Extraneal), il cui metabolita principalmente assorbito nella cavità peritoneale è il maltosio.

I casi riportati in questo studio fanno parte del Baxter's Pharmacovigilance database e risalgono agli anni 2010-2012; i casi sono stati scelti in base alla natura rappresentativa dell'interazione farmaco-dispositivo tra dispositivi POC non specifici di monitoraggio della glicemia ed Extraneal, in base alla variabilità degli eventi in ambiente ospedaliero dove non c'è una conoscenza approfondita del problema dell'interazione farmaco-dispositivo e, infine, sono stati scelti casi in cui il paziente o la famiglia ha cercato di informare del problema gli HCP con diversi gradi di successo.

Nel primo caso riportato il paziente, affetto da diabete mellito, risultava sottoposto a dialisi peritoneale cronica a causa di ESRD di origine sconosciuta; per tutta la durata del trattamento di dialisi al paziente era stata prescritta icodestrina. Le ragioni del ricovero non erano note, ma si è potuto osservare che la somministrazione di icodestrina è stata interrotta 1 giorno prima del ricovero; durante il ricovero sono state utilizzate soltanto soluzioni contenenti destrosio per la dialisi peritoneale. Il giorno del ricovero i livelli glicemici del paziente, misurati con analisi di laboratorio, si attestavano a 118 mg/dL; utilizzando, invece, i sistemi POC che sfruttano l'azione dell'enzima GDH-PQQ sono stati riscontrati valori di 249, 310 e 289 mg/dL che hanno comportato la somministrazione di insulina dopo ogni misurazione. Circa 2 ore dopo l'ultima lettura, i livelli glicemici misurati con lo stesso sistema POC risultavano pari a 145 mg/dL; valore riconfermato circa 1 ora dopo con lo stesso dispositivo. A questo punto, però, il paziente cominciava a sentirsi male e a perdere conoscenza per cui sono state effettuate nuove analisi dei livelli glicemici in laboratorio e con il dispositivo POC di monitoraggio, ottenendo dei risultati nettamente inferiori con le analisi di laboratorio (media delle misurazioni a diversi tempi ~ 31,7 mg/dL) rispetto alle misurazioni effettuate con il dispositivo POC (~ 129,7 mg/dL). Il paziente è stato immediatamente trasferito in terapia intensiva, ma non sono disponibili ulteriori informazioni sull'esito finale.

Nel secondo caso un paziente sottoposto a dialisi peritoneale cronica per ESRD di patogenesi sconosciuta aveva iniziato il trattamento con Extraneal (icodestrina) 2 L/d per circa 1 anno

prima di essere sottoposto ad un intervento ambulatoriale per il posizionamento di un innesto per emodialisi. Il paziente, conoscendo l'interferenza tra glucometri non specifici ed Extraneal, aveva provveduto ad informare lo staff del centro della necessità di utilizzare un glucometro specifico; dopo l'intervento i livelli glicemici, misurati con il glucometro presente nella recovery room, si attestavano in un range tra 200-300 mg/dL con conseguente somministrazione di 2 dosi di insulina per controllare l'elevata glicemia. Successivamente, in seguito alla richiesta del coniuge, la glicemia è stata misurata anche con un glucometro specifico attestandosi a 46 mg/dL. Dopo la somministrazione di succo di mela al paziente la glicemia è risalita prima a 86 mg/dL e poi a 101 mg/dL.

Il paziente ripresosi dalla crisi ipoglicemica, è stato dimesso lo stesso giorno senza necessità di ulteriori interventi.

Il terzo caso riportato riguardava un paziente affetto da ESRD con patogenesi non nota sottoposto a dialisi peritoneale cronica, ricoverato in ospedale per un intervento chirurgico elettivo. Anche in questo caso al paziente era stata somministrata per tutta la durata della terapia di dialisi Extraneal; l'ultima somministrazione risaliva a 24-48 ore prima della prima misurazione glicemica in ospedale. Dopo l'intervento, in terapia intensiva, il paziente aveva ricevuto una dose di insulina in risposta agli elevati livelli di glicemia ottenuti usando un glucometro POC. Dopo 1 o 2 giorni dall'intervento, i valori glicemici misurati con il glucometro non specifico risultavano sempre elevati. In questo periodo, i valori serici di glucosio determinati dalle analisi di laboratorio ospedaliero risultavano costantemente bassi, mentre le letture con il glucometro POC erano alte. Il paziente risultava quindi gravemente ipoglicemico in base ai saggi chimici effettuati all'interno dell'ospedale, con una glicemia che si attestava intorno ai 20 mg/dL per circa 24 ore, prima che venisse riconosciuto il problema legato all'imprecisione delle determinazioni glicemiche ottenute con dispositivi POC. Il paziente è rimasto in stato comatoso per alcuni giorni e le possibilità di ripresa sono risultate da subito molto scarse; le ultime informazioni disponibili confermavano che il paziente risultava ancora ricoverato e non responsivo agli stimoli eccetto quelli di natura dolorosa.

I glucometri sono composti da 2 elementi essenziali, il primo deputato alla reazione enzimatica e il secondo alla sua rivelazione (detector); la porzione enzimatica è contenuta in strisce usa e getta o cuvette di reazione mantenute in uno stato deidratato. Quando questa viene reidratata a contatto con il sangue, avviene una reazione enzimatica che porta alla produzione di un prodotto rilevabile.

Le tecniche utilizzate nelle strisce e dispositivi non specifici per glucosio riconoscono maltosio, galattosio, xilosio o altri zuccheri semplici come equivalenti al glucosio; per il loro funzionamento questi dispositivi utilizzano come mezzo per determinare la concentrazione di glucosio il metodo GDH-PQQ (glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone), conosciuto anche come metodo GDO (glucose-dye-oxidoreductase) o metodo GDH-FAD (glucose dehydrogenase flavin-adenine dinucleotide).

Tra i prodotti che attualmente vengono riconosciuti come contenenti o che vengono metabolizzati a zuccheri diversi dal glucosio ritroviamo la soluzione per dialisi peritoneale contenente icodestrina (Extraneal), alcune immunoglobuline (Octagam 5%), l'agente radioimmunoterapico BEXXAR e qualsiasi prodotto contenente o metabolizzato in maltosio, galattosio o xilosio.

Oltre ad aver analizzato le interazioni tra 30 diversi farmaci e i risultati delle misurazioni glicemiche, si è osservato anche che esistono fattori legati al paziente stesso, fattori ambientali e operativi che possono avere un effetto sull'attendibilità dei risultati; ossigeno terapia, anemia, ipotensione e altre condizioni di malattia vengono indicati tra i fattori clinici che influiscono sulle misurazioni della glicemia.

Tutti i casi riportati trattano di pazienti affetti da patologia renale cronica che colpisce ~ il 14% della popolazione americana (età superiore ai 20 anni), portando alla necessità di terapie sostitutive per ESRD in più di 100.000 casi ogni anno; il diabete mellito è la principale causa di ESRD (153/milione di abitanti) e una condizione di comorbidità in molti altri casi. Oltre al trapianto renale, la dialisi peritoneale è una delle due terapie sostitutive renali.

L'icodestrina è un polimero del glucosio utilizzato nella soluzione per la dialisi peritoneale (Extraneal) come agente osmotico alternativo nelle soluzioni per dialisi; dato il suo elevato

peso molecolare, funziona come agente osmotico colloidale, garantendo una aumentata ultrafiltrazione e rimozione degli scarti durante la dialisi peritoneale rispetto alle soluzioni con glucosio.

L'icodestrina nella terapia di dialisi è ampiamente prescritta negli Stati Uniti e nel resto del mondo, probabilmente per la sua superiorità come agente osmotico rispetto alle classiche soluzioni per dialisi contenenti glucosio.

L'icodestrina è assorbita principalmente nella cavità peritoneale dai vasi linfatici, per poi entrare nel circolo ematico dove viene spezzata dalle amilasi presenti nel siero in maltosio.

Nonostante tutte le richieste della FDA sulla sicurezza e sul controllo del rischio siano state soddisfatte e nonostante la creazione di un sito web (<http://www.glucosesafety.com>), destinato a fornire informazioni ed educazione all'uso dei dispositivi, i produttori hanno continuato a ricevere segnalazioni di gravi effetti collaterali, anche letali, a causa dell'interazione farmaco-dispositivo.

Dal 1997 al 2009 la FDA ha ricevuto 13 segnalazioni di morti connesse all'utilizzo del test per la misurazione della glicemia GDH-PQQ con annessa documentazione dell'interazione tra il maltosio e altri zuccheri diversi dal glucosio, provvedendo immediatamente a informare del rischio attraverso un Patient Safety Alert. (<http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/publichealthnotifications/ucm176992.htm>).

Di questi 13 pazienti, 10 erano affetti da ESRD ed erano sottoposti a dialisi peritoneale con icodestrina; gli altri 3 pazienti ricevevano maltosio contenente altre sostanze (Potacor R, Octagam IVIG).

Nel 2010 la FDA ha organizzato un meeting per discutere del problema legato ad una corretta misurazione della glicemia e decidere se le nuove politiche adottate fossero adeguate; sono state quindi individuate 2 diverse e possibili soluzioni per contrastare l'interazione tra sostanze. È stato, quindi, proposto che avrebbero dovuto essere stabiliti nuovi protocolli per misurare sostanze interferenti, sviluppati da una commissione del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); le più recenti linee guida (2005) stabilivano, quindi, che i diversi test dovevano essere eseguiti da un ente certificato piuttosto che dall'azienda produttrice del dispositivo. La seconda soluzione proponeva che nuove strategie avrebbero dovuto essere sviluppate per segnalare nuove interazioni tra sostanze.

Durante il forum è stato inoltre dichiarato che i dispositivi che non rispettano i nuovi standard dovrebbero essere eliminati dal mercato americano.

I casi riportati dimostrano chiaramente il compromesso raggiunto tra la sicurezza del paziente e l'utilizzo di dispositivi di monitoraggio della glicemia non specifici per il glucosio.

Un'importante componente della prevenzione delle interazioni farmaco-dispositivo e farmaco-farmaco è una sempre più diffusa ed efficace educazione dei pazienti e degli operatori in ambito sanitario.

Gli autori suggeriscono che la soluzione certo non è, e non dovrebbe essere, la rimozione di tutti gli avanzati prodotti terapeutici dal commercio, ma che sicuramente sono necessari urgenti cambiamenti, concentrandosi, ad esempio, su una conoscenza completa della storia clinica del paziente prima del ricovero e su una conoscenza integrale del metabolismo dei farmaci utilizzati. È, quindi, necessario che tutti gli operatori ospedalieri, in particolare delle unità di terapia intensiva, intraprendano un nuovo percorso diretto a proteggere questa popolazione più vulnerabile. I farmacisti ospedalieri devono attribuire alle soluzioni per dialisi le potenzialità di rischio di un farmaco e chiederne l'identificazione al momento di un ricovero ospedaliero, in particolare di emergenza. Inoltre, sarebbe necessaria la messa a punto di un sistema di segnalazione, così come esiste per i farmaci anti-allergici, per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale che si presentano ai servizi di emergenza e ricoverati in ospedale. Infine, dovrebbero essere adottati protocolli che garantiscano al paziente sottoposto a dialisi, l'analisi glicemica da parte dei laboratori ospedalieri con sistemi glucosio-specifici, indipendentemente dal tipo di soluzione per dialisi peritoneale usata dal paziente prima del ricovero.

Parole chiave: dialisi peritoneale, interazione farmaco-dispositivo, glicemia.

Conflitto d'interesse: tutti gli autori sono dipendenti della Baxter Healthcare Corporation, produttrice di Extraneal.

Riferimento bibliografico:

Firaneq CA et al., Avoidable Iatrogenic Hypoglycemia in Patients on Peritoneal Dialysis: The Risk of Nonspecific Glucose Monitoring Devices and Drug-Device Interaction, J Patient Saf (2013). Epub.

Rottura di impianti urologici in pazienti con lesione spinale dovuta a infezione o malfunzionamento ed impianti diventati obsoleti a causa dei progressi in medicina e dei cambiamenti fisici associati all'avanzare dell'età del corpo umano: descrizione di tre casi clinici

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

In Gran Bretagna recentemente il Science and Technology Committee, House of Commons, ha sottolineato l'importanza di segnalare gli eventi avversi da dispositivi medici nella relazione su Regulation of Medical Implants in The European Union and UK (Fifth Report of Session 2012-2013), sottolineando che tale segnalazione dovrebbe essere resa obbligatoria così da assicurare la conoscenza sia alla comunità medica che agli stessi fabbricanti su benefici e rischi dell'impiego di un dispositivo medico.

Oltre al malfunzionamento dell'impianto urologico i pazienti con lesione spinale possono andare incontro ad una serie di problematiche in seguito ad inserimento chirurgico del dispositivo. I pazienti con lesione midollare presentano alto rischio di sviluppare piaghe da decubito, complicanze polmonari e cardiovascolari ed infezioni. Dopo un certo periodo di anni i soggetti mielolesi incontrano una serie di difficoltà con l'impianto urologico a causa dei cambiamenti nell'anatomia e fisiologia del corpo umano associati all'avanzare dell'età come ad esempio sviluppo di obesità addominale e retrazione del pene con conseguente difficoltà od impossibilità di indossare la guaina peniana. In questi casi è preferibile la sostituzione con catetere a permanenza.

L'inserimento di un impianto urologico spesso richiede una procedura chirurgica, come avviene ad esempio con la rizotomia delle radici nervose sacrali ed il successivo impianto di elettrostimolatori a livello delle radici sacrali anteriori, consentendo così il ripristino della capacità di svuotamento della vescica (elettrominzione). Tale procedura oltre ad essere invasiva ha il difetto di essere permanente ed irreversibile. Con l'avanzare della conoscenza in medicina, trattamenti meno invasivi possono diventare disponibili rendendo l'impianto obsoleto e richiedendo un ulteriore intervento chirurgico. Ad esempio per la cura della disfunzione erettile non è più richiesto l'uso di sistemi impiantabili a rilascio controllato di agenti vasoattivi per la somministrazione intracavernosa essendo ora disponibile la terapia orale con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

Il presente studio descrive tre casi clinici di pazienti con lesione spinale che hanno subito rottura dell'impianto urologico e richiesto strategie alternative di terapia presso il Southport and Formby District General Hospital, Town Lane, Southport, Gran Bretagna.

Nel primo caso, riguardante un soggetto tetraplegico, il malfunzionamento dell'elettrostimolatore posizionato a livello delle radici sacrali anteriori, come terapia per il deficit erettile, ha determinato l'impianto di un dispositivo a rilascio controllato per la somministrazione intracavernosa di agenti vasoattivi, diventato successivamente un trattamento obsoleto a causa dell'avvento della terapia orale con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. Inoltre, lo stesso paziente, avendo poi subito la rottura dell'elettrostimolatore delle radici nervose, è stato costretto ad eseguire autocateterismo intermittente come terapia per lo svuotamento vescicale.

Nel secondo caso, in seguito a chirurgia per impianto di uno sfintere urinario artificiale, un soggetto paraplegico ha sviluppato piaghe da decubito che otto mesi più tardi hanno determinato una cistostomia sovrapubica, essendo difficoltoso come alternativa il cateterismo vescicale. A distanza di cinque anni il paziente presenta ancora piaghe da decubito, anche di minor gravità.

Nel terzo caso, riguardante un altro paziente tetraplegico, l'elettrostimolatore, posizionato a livello delle radici sacrali anteriori, è diventato inutilizzabile dopo cinque anni per retrazione del pene e conseguente impossibilità di indossare la guaina peniana. Il problema è stato risolto con cateterismo vescicale permanente. Dopo circa 14 anni l'elettrostimolatore è stato rimosso per grave infezione da *Staphylococcus aureus* a livello del dispositivo ricevente.

In conclusione, lo studio sottolinea l'importanza di un'attenta valutazione nella scelta dell'impianto urologico per pazienti con lesione spinale ed evidenzia come negli ultimi anni sembra essere di maggior beneficio e minor rischio l'impiego di procedure quasi-non invasive rispetto all'uso di impianti urologici con procedura chirurgica al fine di evitare complicazioni importanti come rottura, malfunzionamento o infezione a distanza di anni.

Parole chiave: incontinenza urinaria, lesione spinale, dispositivi urologici.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Vaidyanathan S, et al. Failure of Urological Implants in Spinal Cord Injury Patients due to Infection, Malfunction, and Implants Becoming Obsolete due to Medical Progress and Age-Related Changes in Human Body Making Implant Futile: Report of Three Cases. *Case Rep Urol.* 2013;2013:826748.

Decision-making per l'applicazione di sistemi di fissazione per la chirurgia maxillo-facciale – uno studio retrospettivo

A cura del Dott. Dario Botti

Quando l'applicazione di una piastra e/o di una vite biodegradabile fallisce, questo risulta in uno switch intraoperatorio verso i comuni dispositivi corrispettivi in titanio. In un recente RCT si è comparato un sistema per la stabilizzazione di fratture maxillo-facciali totalmente biodegradabile (Inion CPS) con un sistema in titanio (KLS Martin), ottenendo una percentuale di switch intraoperatorio del sistema da biodegradabile a metallico nel 21% dei casi (Buijs et al. *J Dent Res* 2012; 91: 299-304).

Scopo di questo studio è stato identificare i fattori associati alla scelta da parte del chirurgo maxillo-facciale nell'utilizzo di diversi sistemi impiantabili per determinare variabili predittive nella scelta di un sistema piuttosto che un altro. Inoltre, si è valutata l'opinione del chirurgo in merito all'utilizzo di un sistema piuttosto che un altro e se c'è stata una curva di apprendimento nell'uso di sistemi di fissazione biodegradabili.

Lo studio retrospettivo è derivato da un precedente RCT (Buijs et al. *J Dent Res* 2012; 91: 299-304).

Il reclutamento dei pazienti è avvenuto nel precedente RCT arruolando 117 pazienti con un sistema biodegradabile e 113 pazienti con un sistema in titanio; 5 pazienti del primo gruppo e 2 pazienti del secondo sono poi stati esclusi successivamente. L'RCT originale è stato condotto da Dicembre 2006 a Luglio 2009 presso 4 differenti dipartimenti di chirurgia olandesi; sono stati utilizzati dispositivi in titanio della ditta KLS Martin, Germania e dispositivi biodegradabili della ditta Inion CPS, Finlandia.

Tutte le protesi e le viti sono state impiantate secondo le istruzioni fornite dai fabbricanti.

L'outcome primario è stato la decisione di impiantare un sistema in titanio piuttosto che uno biodegradabile: le variabili che potevano influenzare la scelta erano sesso femminile, età, tipo di procedura chirurgica (osteotomia sagittale bilaterale -BSSO-, frattura della mandibola, frattura dello zigomo, frattura dell'osso mascellare) o numero di operazioni già effettuate con dispositivi biodegradabili.

Le misure di outcome secondario sono state effettuate attraverso: 1) la realizzazione di una linea di apprendimento, dove il numero delle operazioni sostenute dal chirurgo contribuivano a migliorare la manualità dello stesso, 2) le differenze nella tecnica manuale e cause dello switch all'interno delle varie possibilità di procedure chirurgiche, 3) opinione del chirurgo.

Tutte le variabili sono state raccolte utilizzando un questionario compilato dall'operatore.

I risultati hanno dimostrato che i 25 pazienti cui è stata cambiata la tipologia dell'impianto avevano un'età media di 30 anni e 13 (52%) erano femmine. Gli 87 pazienti cui non è stata cambiata la tipologia d'impianto impostata avevano un'età media di 31 anni e 44 (50,6%) erano femmine. Per 15 dei 70 pazienti (21,4%) che sono stati trattati per BSSO, 5 dei 9 (55,6%) con fratture mandibolari e 5 dei 21 (23,8%) con osteotomie mascellari hanno subito un cambio di tecnologia durante la procedura operatoria. Per 5 delle 11 prime operazioni (45%) c'è stato uno switch ai dispositivi in titanio: ci sono stati solo 5 chirurghi che hanno utilizzato in più di 5 casi dispositivi biodegradabili ed in genere c'è stato uno switch fra il 9 e il 62% dei casi.

Variabili predittive sono state l'età, il sesso femminile, e il numero di operazioni con dispositivi biodegradabili effettuate da un chirurgo, variabili comunque non statisticamente associate con un cambio intraoperatorio di dispositivo. Una frattura mandibolare ha mostrato un più alto rischio di switch rispetto a una BSSO ($p=0,037$; OR 4,6; 95% CI 1,1-19,2).

Inoltre è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa fra il tipo di operazione per l'inserzione della vite ($p=0,023$) e la chiusura della ferita ($p=0,022$).

Una fissazione inadeguata e soprattutto una mancata scorrevolezza delle viti è stata la maggior causa di switch per tutte le procedure chirurgiche.

L'opinione del chirurgo è stata saggiata tramite un questionario sottoposto ai chirurghi che avevano sostenuto più di 5 operazioni con dispositivi biodegradabili: questa scelta ha permesso di dimostrare che il comfort e la praticità d'utilizzo del sistema Inion CPS era significativamente minore rispetto al sistema in titanio (5,6 vs 8,6, $p = 0,001$; e 6,6 vs 9,2, $p = 0,023$ rispettivamente). Tutti i chirurghi erano d'accordo nell'affermare che si è verificata una curva di apprendimento per affrontare la tecnica necessaria all'impianto con dispositivi biodegradabili: gli operatori erano anche concordi nel sostenere che nelle regioni con pelle sovrapposta come la zona peripalpebrale e la cavità orbitaria e con tessuto osseo molto sottile come la zona mascellare media, il sistema Inion CPS è relativamente "grossolano" e che le viti sono più difficili da applicare.

Riportano, invece, che i due sistemi sono sovrapponibili nei casi di trauma e di chirurgia ortognatica: le viti, in questi casi, possono essere fissate solamente con l'ausilio di un dito.

In questo studio è stato sottolineato il fatto che una frattura mandibolare ha un rischio più alto di switching dal sistema biodegradabile a quello in titanio rispetto ad un'osteotomia (BSSO).

Diversamente dai risultati attesi gli switch sono avvenuti principalmente nella mandibola e solo per una piccola percentuale nell'osso mascellare.

Tra i limiti dello studio gli autori sottolineano come il questionario compilato dai chirurghi risulta avere poco valore ed è limitato da potenziali bias; inoltre non è stato possibile oggettivare la curva di apprendimento, di per sé soggettiva in quanto stilata per ogni chirurgo, probabilmente a causa dell'esiguo numero dei chirurghi coinvolti.

L'analisi ha dimostrato che c'è un maggior probabilità di switching intraoperatorio nella riduzione di una frattura mandibolare rispetto ad una BSSO; risultano tuttavia ancora poco chiare le ragioni di questi switch e non sono state riscontrate variabili predittive statisticamente significative che possono aiutare nella scelta di un sistema biodegradabile piuttosto che in titanio.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Parole chiave: Switching intraoperatorio, osteosintesi maxillo-facciale, dispositivi medici.

Riferimento bibliografico:

Van Bakelen NB et al., Decision-making considerations in application of biodegradable fixation systems in maxillofacial surgery e A retrospective cohort study, Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2013.05.032>.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Martina Fragni (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DI SCLAMER – Leggere attentamente

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

RI CEZIONE NEWSLETTER

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