



Newsletter numero 134 del 15.11.2013

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

- Topiramato per il trattamento della dipendenza da cocaina: uno studio clinico randomizzato
- Temsirolimus nell'uso quotidiano: risultati di uno studio prospettico multicentrico non interventistico in pazienti con carcinoma renale metastatico (studio STARTOR).
- Efficacia e sicurezza di dolutegravir (una somministrazione giornaliera) vs raltegravir (due somministrazioni giornaliere) in pazienti affetti da HIV-1: risultati di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e di non inferiorità, della durata di 96 settimane (Studio SPRING-2)
- Studio clinico controllato con placebo per valutare l'effetto di laquinimod orale sulla sclerosi multipla: evidenza tramite risonanza magnetica di un effetto sul danno tessutale cerebrale
- Effetto di serelaxina* in un sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco acuto: risultati dello studio RELAX-AHF
- Trend nella prescrizione di antidepressivi SSRI-SNRI in un periodo di 6 anni e fattori predittivi della scarsa aderenza
- Esposizione materna a corticosteroidi topici: effetti sulla gravidanza
- Potenziale sottoutilizzo degli analgesici per il dolore riconosciuto in soggetti affetti da demenza residenti nelle case di riposo
- I nuovi trattamenti per l'asma severo e resistente: verso la terapia personalizzata

Topiramato per il trattamento della dipendenza da cocaina: uno studio clinico randomizzato

A cura della Dott.ssa Serena Bodei

A oggi non esistono farmaci efficaci per il trattamento della dipendenza da cocaina. E' stato ipotizzato che la doppia modulazione del sistema dopaminergico mesolimbocorticale da parte del topiramato, un antagonista delle vie glutamatergiche mediate da AMPA e kainato ed un agonista del recettore dell'acido α -aminobutirrico, risulti efficace, se comparato al placebo, nel trattamento di questa dipendenza.

Obiettivo dello studio è quello di determinare l'efficacia del topiramato vs placebo nel trattamento della dipendenza da cocaina.

Tra il 22 novembre 2005 ed il 25 luglio 2011 nelle Università della Virginia, sono stati reclutati, previo consenso informato, 266 volontari; di questi, 142 (53,4%) erano eleggibili. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, in cui i pazienti 18 anni sono stati trattati (in un rapporto 1:1) con topiramato (n=71) o placebo (n=71). La randomizzazione è stata stratificata per età, sesso e frequenza d'uso di cocaina prima della randomizzazione. Dei 142 partecipanti: 72,5% erano maschi e 27,5% femmine; 28,9% erano bianchi, 70,4% neri e 0,7% asiatici. Dopo randomizzazione, i pazienti hanno iniziato il trattamento con due somministrazioni al giorno per 12 settimane. La quantità giornaliera iniziale di topiramato o di placebo corrispondeva a 50mg e veniva aumentata, durante le prime 6 settimane, fino alla dose di mantenimento di 300mg o fino alla dose massima "sopportata" dal partecipante. Tra la sesta e la dodicesima settimana è stata mantenuta la dose massima. In caso di eventi avversi, il ricercatore poteva ridurre la dose di topiramato/placebo fino a quella di mantenimento di 200mg. Tredici dei 142 partecipanti (8 con topiramato e 5 con placebo) hanno abbandonato il trattamento, non presentandosi alla prima visita. Dei 129 partecipanti, 72 hanno completato il trattamento di 12 settimane (38 del gruppo con topiramato e 34 del gruppo con placebo).

L'outcome primario stabilito era il numero di giorni di astinenza. Durante il periodo di trattamento, i partecipanti hanno dovuto frequentare la clinica tre volte la settimana per fornire informazioni sulla frequenza d'uso di cocaina; per eseguire il test per la ricerca urinaria di benzoilecgonina (metabolita primario della cocaina), che rappresentava l'outcome secondario e per riportare eventi avversi ed il contemporaneo utilizzo di farmaci. Inoltre, sono stati misurati settimanalmente gli outcome esplorativi che includevano il craving^o di cocaina, mediante l'utilizzo della Cocaine Selective Severity Assessment scale^s e della Brief Substance Craving scale^{*} e l'andamento complessivo, mediante l'utilizzo delle Clinical Global Impression scales^{**}. Durante tutta la durata del trattamento, tutti i partecipanti hanno ricevuto settimanalmente anche un trattamento di psicoterapia comportamentale-cognitiva.

Il tasso di compliance farmacologica era la dose totale dispensata meno la dose totale non utilizzata diviso la dose raccomandata, moltiplicato per 100. Il valore medio è risultato 57,6% per il topiramato e 60,4% per il placebo, senza differenze significative tra i due gruppi.

Dall'analisi intent-to-treat, è emerso che il topiramato era più efficace del placebo nel determinare l'aumento dei giorni senza cocaina/settimana, indipendentemente dal fatto che i dati mancanti non fossero (13,3% vs 5,3%, 95%IC, 1,4%-14,6%, P=0,02) o fossero dovuti ai valori basali (8,9% vs 3,7%, 95% IC, 0,2%-10,1%, P=0,04). Inoltre, il topiramato (rispetto al placebo) era associato all'aumento della probabilità di avere settimane con test urinario negativo (16,6% vs 5,8%; OR 3,21; 95% IC, 1,24-8,32; P=0,02).

La Cocaine Selective Severity Assessment scale ha riportato nessun craving di cocaina nelle 24 ore precedenti nei soggetti del gruppo topiramato vs placebo, pari a 0,573 vs 0,402 (OR 2,00; 95% IC, 1,01-3,97; P=0,48). La Brief Substance Craving scale, riportava nessun craving, in termini di intensità, frequenza e durata del craving nelle ultime 24 ore nelle proporzioni stimate di 0,499 vs 0,300 (OR 2,33; 95% IC, 1,15-4,71; P=0,02), nessun craving (in termini di intensità di craving) dal giorno peggiore di 0,501 vs 0,271 (OR 2,70; 95% CI, 1,38-5,29; P=0,004).

La Clinical Global Impression-Observer scale, riportava nessun sintomo o sintomi borderline nella gravità globale della dipendenza da cocaina nelle proporzioni stimate di 0,374 vs 0,161 (OR 3,11; 95% IC, 1,49-6,52; P=0,003) e riportava un miglioramento globale della dipendenza da cocaina di 0,754 vs 0,561 (OR 2,40; 95% IC, 1,26-4,58; P=0,01). Inoltre, il

topiramato comparato col placebo era associato ad una riduzione significativa del punteggio di gravità della dipendenza da cocaina dei partecipanti (differenza media stimata, -1,74; 95% IC, -3,12 a -0,35; P=0,02).

La Clinical Global Impression-Self scale, riportava nessun sintomo o sintomi borderline nella gravità globale della dipendenza da cocaina nelle proporzioni stimate di 0,502 vs 0,310 (OR 2,25; 95% IC, 1,05-4,83; P=0,04) e riportava un miglioramento globale della dipendenza da cocaina di 0,704 vs 0,550 (OR 1,95; 95% IC, 0,91-4,17; P=0,09).

Nei due gruppi, 60 partecipanti (84,5%) con topiramato e 57 (80,3%) con placebo hanno mostrato eventi avversi durante lo studio (P=0,66). I più comuni eventi avversi sono stati la diminuzione di peso (rispettivamente del 63,5% e del 49,3%, P=0,13), affaticamento (45,1% e 35,2%, P=0,30), emicrania (38% e 38%, P>0,99), parestesia (50,7% e 21,1%, P<0,001), alterazione del gusto (42,3% e 23,9%, P=0,03) e diarrea (33,8% e 25,4%, P=0,36). Inoltre, c'era una differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la difficoltà di concentrazione (rispettivamente del 26,8% e dell'11,3%, P=0,03). Non sono stati riportati eventi avversi gravi, nessun test di gravidanza era positivo e non si è riscontrato alcun decesso.

Il topiramato si è dimostrato essere significativamente più efficace del placebo nell'aumentare i giorni di non-uso di cocaina ed è associato ad un miglioramento clinico nei soggetti cocaino-dipendenti.

Attualmente, non ci sono farmaci approvati per il trattamento della dipendenza da cocaina con i quali paragonare direttamente i risultati dello studio, viene proposta però la rilevanza clinica delle osservazioni dello studio, poiché le dimensioni dell'effetto del topiramato di 0,48 nel promuovere il non uso di cocaina superano quelle di altri farmaci, come naltrexone (0,12) o acamprosato (0,36), che sono stati approvati dalla FDA per trattare la dipendenza da alcol. Una spiegazione per l'effetto terapeutico del topiramato nell'aumentare l'astinenza da cocaina potrebbe essere la sua capacità apparente di diminuire il craving. Mentre il craving può essere la conseguenza piuttosto che la causa dell'aumento dell'astinenza da cocaina, evidenze sperimentali dimostrano che il pretrattamento con topiramato rispetto al placebo è associato ad una riduzione significativa del craving da cocaina. In particolare, la relazione tra craving e consumo di cocaina non è necessariamente lineare; può dipendere dal tempo e dal contesto in cui il craving avviene, o entrambe le situazioni. Il consumo di cocaina può avvenire in assenza di craving e altri meccanismi non direttamente misurati nel presente studio potrebbero essere associati all'effetto terapeutico del topiramato nel trattamento della dipendenza da cocaina.

Gli effetti terapeutici del topiramato risultano aumentati durante questo studio, quindi sarebbe necessario un periodo più lungo di valutazione. Sarebbe ragionevole proporre quindi uno studio a lungo termine di sei mesi o più, consentendo in tal modo la sostenibilità dell'effetto terapeutico del topiramato nel trattamento della dipendenza da cocaina.

Parole chiave: topiramato, cocaina, craving

Conflitto d'interesse: Alcuni autori sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Bibliografia: BA Johnson et al. Topiramate for the treatment of cocaine addiction. A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2295, Published online October 16, 2013.

Note:

^ocraving, è il forte e irresistibile bisogno di assumere una sostanza. Se non soddisfatto, può provocare sofferenza psicologica e fisica, ansia, insonnia, aggressività e altri sintomi depressivi.

[§]Cocaine Selective Severity Assessment scale, score 0-7, misura l'intensità più alta di voglia e la frequenza dell'uso di cocaina nelle precedenti 24h ed è stato associato con una previsione di astinenza continua nel trattamento.

^{*}Brief Substance Craving scale (score 1-5), chiede al partecipante di autovalutare il suo craving di cocaina. La scala utilizzata in questo studio è una modificazione dello State of Feelings and Cravings Questionnaire.

^{**}Clinical Global Impression-Observer scale, richiede al medico o all'infermiere professionista di valutare la gravità globale dei sintomi da dipendenza da cocaina dei partecipanti ed il miglioramento di questi sintomi dall'inizio di questo studio. La gravità della dipendenza da cocaina dei partecipanti è stata

valutata in accordo con 8 aree problematiche specifiche associate con la dipendenza alla cocaina. Sono stati valutati sia la gravità globale che il miglioramento globale dalla dipendenza alla cocaina.

**Clinical Global Impression-Self scale, un'autovalutazione che chiede al partecipante di valutare la gravità globale dei suoi sintomi di dipendenza ed il miglioramento di questi sintomi dall'inizio dello studio.

Temsirolimus nell'uso quotidiano: risultati di uno studio prospettico multicentrico non interventistico in pazienti con carcinoma renale metastatico (studio STARTOR)
A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il trattamento del carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) metastatico è cambiato drasticamente negli ultimi anni. Se in passato era disponibile solo l'immunochemioterapia, con tassi di risposta e sopravvivenza complessiva scarsi, attualmente la terapia standard include l'anticorpo monoclonale anti fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) bevacizumab, e vari inibitori multi-target di recettori tirosin-kinasici: sunitinib, sorafenib, pazopanib e atixinib. Inoltre sono stati recentemente approvati per questa neoplasia gli inibitori del target della rapamicina nei mammiferi (mTOR), everolimus e temsirolimus (TEM). È stata dimostrata l'efficacia del trattamento con everolimus dopo fallimento di una o più terapie mirate al recettore del VEGF e, sulla base dei risultati di uno studio di fase 3, l'uso di TEM è raccomandato come terapia standard di prima linea in pazienti con RCC metastatico e prognosi sfavorevole. Tuttavia, sempre più studi su piccole popolazioni dimostrano l'efficacia e la tollerabilità di TEM anche in pazienti trattati precedentemente con terapia sistemica e in coloro con RCC non a cellule chiare.

Lo scopo è valutare, nella pratica clinica quotidiana, l'efficacia di temsirolimus nel trattamento del RCC metastatico, con un'indicazione più ampia di quella attualmente approvata.

Si tratta di un'analisi ad interim dello studio STARTOR, prospettico, multicentrico, non interventistico. Sono stati valutati pazienti trattati con TEM per un RCC metastatico, istologicamente confermato, in 87 centri della Germania tra gennaio 2008 e ottobre 2011. Il trattamento prevedeva 25 mg a settimana di temsirolimus e.v. fino alla progressione della malattia o all'interruzione della terapia su iniziativa del medico curante o del paziente. Circa 30 minuti prima dell'inizio di ogni infusione di TEM, è stata somministrata difenidramina 25 o 50 mg, per prevenire reazioni acute di ipersensibilità. La risposta radiologica è stata valutata utilizzando i Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*. Una malattia era definita stabile se la stabilizzazione durava ≥ 8 settimane. Oltre a un checkup completo prima del trattamento, sono state effettuate rivalutazioni cliniche e laboratoristiche generalmente settimanali e comunque a intervalli <4 settimane.

Sono stati inclusi nell'analisi 386 pazienti (67,9% maschi, 32,1% femmine) di età media 65,9 anni (range: 34-87), 76,9% dei quali con RCC a cellule chiare. All'inizio dello studio, 224 pazienti (58,0%) erano già stati sottoposti a trattamento sistemico (inibitori VEGF(R): n=205; inibitori mTOR: n=11; citochine: n=84; immunochemioterapia: n=58), e 162 (42,0%) avevano ricevuto TEM in prima linea. Tra i pazienti pretrattati, solo 17 (7,6%) non avevano ricevuto precedente terapia mirata; 8 (2,1%) dei rimanenti erano stati trattati solo con bevacizumab (± citochine). La durata mediana del trattamento con TEM era 20,1 settimane (95% IC: 17,0-23,3; range: 0,1-180,5), la dose intensity mediana 91,3% (range interquartile: 79,3-100%). Al momento della presente analisi, 268 pazienti avevano interrotto la terapia con TEM. Complessivamente, 250 pazienti erano valutabili per la risposta al trattamento con immagini a sezione trasversale: una remissione completa (RC) è stata raggiunta in 2 pazienti (0,5%), una remissione parziale (RP) in 36 (9,3%), 119 pazienti (30,8%) hanno mostrato malattia stabile (MS) ≥ 2 mesi, mentre 93 (24,1%) hanno sviluppato malattia primariamente progressiva (MP). Le mediane della sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS) e di quella totale (Overall Survival, OS) erano rispettivamente 4,9 mesi (95% IC: 4,2-5,6) e 11,6 mesi (95% IC: 9,3-13,9). La stratificazione del rischio in accordo ai criteri del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)** è stata effettuata in 233 pazienti, mentre una chiara attribuzione non è stata possibile per 153 pazienti, nella maggior parte dei casi per mancanza dei valori pre-trattamento della calcemia o della lattato deidrogenasi. Sia la

PFS (Progression Free Survival) che la OS (Overall Survival) erano significativamente più lunghe nei pazienti con prognosi intermedia in accordo ai criteri MSKCC (n=151), rispetto a quelli con scarsa prognosi (n=74; PFS mediana 5,3 vs 2,4 mesi; p=0,001; OS mediana 11,6 vs 5,6 mesi; p<,001). Non c'erano differenze significative tra i pazienti trattati con TEM in prima linea e quelli con almeno una precedente terapia sistemica per quanto riguarda PFS (mediana 5,3 vs 4,5 mesi; p=0,27) e OS (10,5 vs 13., mesi; p=0,62). In modo analogo, la percentuale di pazienti che ha avuto benefici clinici con TEM (RC, RP e MS) non differiva significativamente in relazione alla linea di trattamento (prima vs seconda: 42% vs 39%; p=0,31). I risultati non cambiavano se si includevano solo i pazienti che avevano ricevuto inibitori del VEGFR (prima linea vs seconda linea dopo terapia con bloccanti VEGFR, PFS mediana: 5,3 vs 4,5 mesi; p=0,19; OS mediana: 10,5 vs 12,2 mesi; p=0,84). Analizzando il numero di precedenti linee di terapia come variabile continua, non è stata identificata associazione significativa con la PFS (p=0,21) o OS (p=0,45). L'efficacia della terapia con TEM non correlava con l'istotipo (RCC a cellule chiare vs non a cellule chiare o indefinito, PFS mediana: 5,1 vs 4,2 mesi, p=0,32; OS mediana: 12,6 vs 11,0 mesi, p=0,28) nè con l'età del paziente (<65 vs ≥65 anni, PFS: 4,5 vs 5,1 mesi, p=0,17; OS: 10,5 vs 13,5 mesi, p=0,45). Allo stesso modo, la percentuale di pazienti con benefici clinici era paragonabile tra istotipi (RCC a cellule chiare vs non a cellule chiare, 42% vs 36%; p=0,38) e indipendente dall'età del paziente (<65 vs ≥65 anni; 43% vs 39%; p=0,50). Anche nel sottogruppo non trattato in precedenza, la sopravvivenza era confrontabile tra pazienti con carcinoma non a cellule chiare vs cellule chiare (PFS: 4,9 vs 5,4 mesi; p=0,56; OS: 9,8 vs 10,5 mesi; p=0,24) e pazienti <65 vs ≥65 anni (PFS: 5,0 vs 5,5 mesi; p=0,63; OS: 9,4 vs 11,6 mesi; p=0,9). L'analisi multivariata che includeva il gruppo di rischio secondo criteri MSKCC, il sesso, l'età, l'istotipo di RCC, la linea di trattamento e il numero di siti metastatici, ha identificato come predittore di OS durante terapia con TEM solo la scarsa prognosi clinica (HR 2,40, 95% IC: 1,66-3,46; p<0,001).

In 273 pazienti (70,7%) si sono verificati eventi avversi, 163 dei quali (42,2%) classificati dal medico curante come potenzialmente correlati al trattamento. Eventi avversi gravi sono stati riportati in 149 pazienti (38,6%) durante lo studio, indipendentemente dalla causalità. Trentasei pazienti (17,6%) hanno interrotto il trattamento con TEM per tossicità, senza differenza significativa tra i pazienti in prima linea (20,3%) e quelli pretrattati (16,0%; p=0,58). Complessivamente, 41 pazienti hanno sospeso la terapia, 23 per tossicità probabilmente correlata al farmaco e 18 per ragioni personali. Solo in 12 pazienti è stata effettuata una riduzione della dose.

Lo studio indica che TEM, come everolimus, può essere un'opzione terapeutica efficace per il RCC metastatico dopo fallimento di una o più terapie. Tuttavia, nonostante i pazienti in prima e seconda linea siano stati stratificati in accordo ai gruppi di rischio MSKCC, non si può escludere un bias per cui i pazienti già trattati in precedenza avevano una prognosi lievemente migliore. Inoltre, i risultati dello studio INTORSECT (Annal Oncol, 2012, 23 suppl.9, ix 258-293) mostrano come, dopo fallimento di un inibitore delle tirosin kinasi, somministrare un farmaco della stessa classe piuttosto che TEM, possa portare a una OS mediana più lunga (16,6 vs 12,2 mesi; p<0,001), è meglio valutare attentamente nel singolo caso il passaggio a un farmaco con un diverso meccanismo d'azione.

Temsirolimus è un'alternativa terapeutica efficace e ben tollerata per il carcinoma renale metastatico nella pratica clinica quotidiana, indipendentemente dall'età del paziente, dall'istotipo della neoplasia e dalla linea di trattamento.

L'editoriale riporta i risultati di due studi randomizzati che hanno paragonato direttamente le terapie anti-VEGF con gli inibitori di mTOR nel RCC metastatico: INTORSECT ha confrontato TEM vs sorafenib in pazienti che non avevano risposto a sunitinib; RECORD III (J Clin Oncol 2013, 31 Suppl) ha messo a confronto sunitinib vs everolimus in prima linea. I risultati erano a favore rispettivamente di sorafenib e sunitinib. Gli autori sostengono che, sebbene gli inibitori mTOR possano essere preferibili ai trattamenti usati in passato e costituiscano un'alternativa valida in caso di malattia refrattaria ai farmaci mirati al VEGF, l'efficacia rispetto a questi ultimi è discutibile. Inoltre si chiedono se i due inibitori mTOR siano intercambiabili in termini di attività visto che, nonostante abbiano lo stesso metabolita attivo, differiscono per metabolismo, dosaggio, via e frequenza di somministrazione. Commentando il presente studio evidenziano che una PFS di 4,9 mesi (95% IC: 4,2-5,6) sembra breve, considerando che il 42% dei

pazienti era in prima linea. Inoltre le sottoanalisi hanno mostrato una PFS e OS di 5,3 e 10,5 mesi nella suddetta coorte, compatibili con pazienti a scarsa prognosi piuttosto che intermedia-buona, per cui è probabile che un'elevata proporzione dei pazienti in prima linea avesse prognosi scarsa. Il fatto che non sia stata osservata differenza in termini di sopravvivenza tra pazienti in prima linea e quelli precedentemente trattati conferma il sospetto di sbilanciamento dei gruppi prognostici. Viene ribadito un concetto espresso anche dagli autori dello studio: una ragione per la limitata efficacia degli inibitori mTOR come TEM ed everolimus potrebbe essere il fatto che bloccano solo una porzione del complesso mTOR (TORC1), senza interferire con l'altra (TORC2), che continua a promuovere la proliferazione cellulare. Sono attualmente in fase di sviluppo inibitori di seconda generazione mirati a entrambe le porzioni.

Parole chiave: temsirolimus; carcinoma renale metastatico; studio di fase 4, prospettico, non interventistico.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato da Wyeth/Pfizer, titolare del brevetto di temsirolimus. Tutti gli autori tranne uno sono consulenti o hanno ricevuto compensi da Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Schrader AJ et al. temsirolimus in Daily Use: Results of a Prospective Multicentre Noninterventional Study of Patients with Metastatic Kidney Cancer. *Eur Urol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.055>

Powles T et al. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: The Beginning of the End or the End of the Beginning? *Eur Urol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.026>

Note

* Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: una serie di criteri che definiscono se la neoplasia migliora, si stabilizza o peggiora durante il trattamento. Possono essere utilizzati con TC, RM o a volte radiografia. Le lesioni neoplastiche sono classificate in vario modo (misurabili/non misurabili, target/non target).

**Criteri MSKCC: sono 5 fattori pre-trattamento significativamente correlati con una sopravvivenza più breve: un Karnofsky Performance Status basso (<80%), alti livelli di lattato deidrogenasi (LDH >1,5 x ULN), bassi livelli di emoglobina (13 g/dL nel sesso maschile e 11.5 g/dL in quello femminile), elevata calcemia corretta (>10 mg/dl) e periodo di tempo dalla diagnosi al trattamento immunologico <1 anno. Utilizzando queste variabili, i pazienti vengono classificati in tre gruppi di rischio (favorevole, intermedio e sfavorevole).

Efficacia e sicurezza di dolutegravir (una somministrazione giornaliera) vs raltegravir (due somministrazioni giornaliere) in pazienti affetti da HIV-1: risultati di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e di non inferiorità, della durata di 96 settimane (Studio SPRING-2)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Gli inibitori dell'integrasi del virus HIV rappresentano una nuova classe di farmaci antiretrovirali con un profilo beneficio/rischio favorevole; i primi due farmaci ad essere stati approvati, raltegravir ed elvitegravir, presentano, tuttavia, alcune limitazioni. Difatti, anche se ben tollerato, raltegravir richiede una duplice somministrazione giornaliera e mostra, se paragonato all'inibitore della proteasi ritonavir, una barriera genetica alla resistenza relativamente bassa. Elvitegravir deve essere assunto con i pasti, richiede una terapia farmacologica di supporto che può portare a interazioni farmacologiche sostanziali, mostra una barriera genetica alla resistenza ridotta se paragonato al ritonavir, ed è disponibile solo in combinazione con tenofovir, emtricitabina e cobicistat.

Dolutegravir è un inibitore dell'integrasi di ultima generazione, con un'emivita plasmatica di 14 ore, disponibile in una formulazione che richiede una singola somministrazione giornaliera. Non sono stati riscontrati per tale farmaco meccanismi di inibizione o induzione del CYP450 o interazioni con il cibo.

Lo studio SPRING-2 ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di dolutegravir (50 mg/die, una somministrazione giornaliera) vs raltegravir (400 mg/die, due somministrazioni giornaliere),

in associazione con due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) per il trattamento di pazienti adulti sieropositivi mai trattati in precedenza.

Lo studio clinico randomizzato di fase 3, di non inferiorità, multicentrico, condotto in doppio cieco e controllato con placebo, è iniziato il 19 ottobre 2010. Lo studio ha arruolato pazienti adulti (età >18 anni), con infezione da HIV, mai trattati farmacologicamente e in fallimento virologico (concentrazioni di HIV-RNA 1000 copie/ml), provenienti da Australia, Europa, Canada e USA. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in rapporto 1:1, dolutegravir oppure raltegravir e incrociati con placebo, in associazione a tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina, appartenenti alla classe degli NRTI. La randomizzazione è avvenuta mediante stratificazione delle concentrazioni di HIV1-RNA (100.000 copie/ml e >100.000 copie/ml) e della terapia con NRTI. Dai dati raccolti alla 48^a settimana, dolutegravir ha presentato analoghe caratteristiche di efficacia e sicurezza rispetto a raltegravir. I risultati presentati nello studio in questione si riferiscono ai dati raccolti fino alla 96^a settimana, alla data del 30 gennaio 2013.

Le analisi effettuate alla 48^a settimana sono state ripetute alla 96^a ed hanno incluso, come principale endpoint, la percentuale di pazienti con una concentrazione di HIV-RNA <50 copie/ml (con un margine di non inferiorità del 10%), i cambiamenti dal valore basale della conta delle cellule CD4+, l'incidenza e la gravità degli eventi avversi, i cambiamenti nei dati di laboratorio e le evidenze di una resistenza genotipica o fenotipica. Le visite sono state effettuate alle settimane 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 e successivamente ogni 12 settimane. Le concentrazioni di HIV-RNA nel plasma sono state misurate attraverso il sistema Abbott RealTime HIV-1 PCR. Il fallimento virologico è stato identificato per concentrazioni di HIV-RNA

50 copie/ml; i pazienti che hanno presentato tali concentrazioni sono stati esclusi dallo studio. Alla 48^a settimana, i pazienti con concentrazioni di HIV-RNA comprese tra 50 e 200 copie/ml sono rimasti nello studio, a discrezione del medico, mentre sono stati esclusi i pazienti con concentrazioni >200 copie/ml. Il genotipo virale (trascrittasi inversa e proteasi) è stato determinato con Quest Diagnostics (Valencia, CA, USA). Per i pazienti con fallimento virologico, sono state effettuate analisi del plasma per genotipo e fenotipo della trascrittasi inversa e dell'integrasi con i sistemi Genosure, Standard Phenosense, GeneSeq Integrase e PhenoSense Integrase. Ciascun paziente è stato sottoposto ad un elettrocardiogramma all'inizio dello studio ed alla 96^a settimana (o alla sospensione precoce del trattamento).

Per garantire una risposta del 75% nel gruppo in trattamento con raltegravir, lo studio ha richiesto 394 pazienti per gruppo (90% di potenza e 10% di margine di non inferiorità). Le analisi di efficacia e sicurezza sono state effettuate sulla popolazione intention-to-treat ed hanno incluso tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose dei farmaci oggetto dello studio. Secondo l'algoritmo codificato dalla FDA, sono stati considerati pazienti rispondenti alla terapia quelli che hanno presentato concentrazioni di HIV-RNA <50 copie/ml nel periodo 96±6 settimane. Quattordici pazienti, arruolati in Russia, sono stati esclusi dallo studio poiché non è stata riscontrata una buona compliance; tali pazienti, pertanto, sono stati considerati non rispondenti alla 96^a settimana. Il protocollo ha previsto un cambio nel trattamento con NRTI, al fine di evitare effetti tossici; i pazienti che hanno modificato tale terapia dopo la 4^a settimana, sono stati considerati non responder.

Dei 1035 pazienti selezionati, 827 sono stati randomizzati a ricevere i trattamenti considerati e 822 hanno ricevuto almeno una dose di farmaco (411 in ciascun gruppo). L'infezione HIV-1 più comune tra i pazienti è risultata il sottotipo B, seguito dal sottotipo A1. Un ristretto numero di pazienti è risultato affetto dai sottotipi AG, BF, C, F1 e G. Alla 48^a settimana, la risposta virologica indotta da dolutegravir non è risultata inferiore al raltegravir e il numero di pazienti che ha presentato concentrazioni di HIV-RNA <50 copie/ml è risultato simile nei due gruppi (differenza di trattamento 2,4%; IC 95%: da -2,2 a 7,1), il che ha confermato la non inferiorità (limite inferiore dell'IC 95% > -10%). Le stesse caratteristiche di non inferiorità sono state riscontrate alla 96^a settimana: 332 pazienti (81%) del gruppo dolutegravir e 314 pazienti (76%) del gruppo raltegravir hanno presentato concentrazioni di HIV-RNA <50 copie/ml ed una differenza di trattamento stabile del 4,5% (da -1,1 a 10,0). Le differenze minime riscontrate tra le settimane 48 e 96 sono state attribuite alla sospensione del trattamento per cause diverse dalla comparsa di reazioni avverse. La proporzione di mancata risposta virologica è stata la stessa per il dolutegravir, mentre è aumentata del 2% per raltegravir.

La conta media di cellule CD4+ è aumentata dal valore basale alla 96^a settimana (+276 cellule/μl nel gruppo dolutegravir e +264 cellule/μl nel gruppo raltegravir). Tra i pazienti con una concentrazione basale di cellule CD4 <350 cellule/μl, la risposta virologica è risultata superiore nel gruppo dolutegravir rispetto al gruppo raltegravir (155 pazienti [78%] vs 131 pazienti [69%]). Nello specifico, tra i pazienti con conta di cellule CD4+ <200 cellule/μl, 39 del primo gruppo (71%) e 28 del secondo gruppo (56%) hanno presentato una risposta virologica. I pazienti del gruppo dolutegravir hanno mostrato un fallimento virologico inferiore al gruppo raltegravir. I 22 fallimenti virologici del gruppo dolutegravir hanno interessato pazienti con carica virale <1000 copie/ml e, di questi, 17 (77%) con carica virale <200 copie/ml. Nel gruppo raltegravir, 3 pazienti (10%) dei 29 con fallimento virologico, presentavano una carica virale >10.000 copie/ml e 22 (76%) <200 copie/ml. Nessun paziente in trattamento con dolutegravir ha mostrato resistenza al trattamento con inibitori dell'integrasi o NRTI; nel gruppo raltegravir, invece, nelle prime 48 settimane, un paziente (5%) ha mostrato resistenza al farmaco e 4 pazienti (20%) all'NRTI.

La sicurezza e la tollerabilità dei due farmaci sono risultate simili nel corso delle 96 settimane, con una simile incidenza di eventi avversi ed una bassa percentuale di sospensione del trattamento (10 pazienti [2%] in ciascun gruppo). Nello specifico, dalla 48^a alla 96^a settimana, nessun paziente nel gruppo dolutegravir ha sospeso il trattamento per comparsa di reazioni avverse vs 3 pazienti del gruppo raltegravir. Le reazioni avverse maggiormente riscontrate sono state: nausea (15% nel gruppo dolutegravir vs 14% nel gruppo raltegravir), nasofaringite (13% vs 14%), diarrea (14% vs 13%), cefalea (14% vs 13%). Un'alta proporzione di eventi avversi comparsi in entrambi i gruppi è stata classificata, in termini di gravità, di grado 1 e 2 (74% [303/411] nel gruppo dolutegravir e 73% [302/411] nel gruppo raltegravir). Nel periodo considerato ed in entrambi i gruppi, non sono state riportate reazioni avverse gravi o decessi. Non sono state, inoltre, riscontrate modifiche a carico del profilo lipidico, mentre i pazienti in trattamento con dolutegravir hanno presentato piccoli incrementi nei valori della creatinina serica alla 2^a settimana di trattamento, rimasti stabili fino alla 96^a. In particolare, i cambiamenti sono stati i seguenti: 12,3 μmol/L alla 48^a settimana e 14,6 μmol/L alla 96^a settimana nel gruppo dolutegravir vs 4,7 μmol/L alla 48^a settimana e 8,2 μmol/L alla 96^a settimana nel gruppo raltegravir. Gli effetti tossici correlati ai cambiamenti nelle concentrazioni sieriche di creatinina sono stati classificati di grado 1 (14 pazienti nel gruppo dolutegravir vs 8 pazienti nel gruppo raltegravir), grado 2 (1 paziente nel gruppo dolutegravir) e di grado 4 (1 paziente nel gruppo raltegravir). La variazione media della clearance della creatinina, calcolata secondo la formula Cockcroft-Gault*, è stata di -19,6 ml/min nel gruppo dolutegravir e -9,3 ml/min nel gruppo raltegravir. La variazione del rapporto creatinina/albumina urinaria alla 96^a settimana rispetto al basale è risultata simile fra i due gruppi: 0,00 mg/mmol (IQR: da -0,30 a 0,20) per il gruppo dolutegravir vs 0,00 mg/mmol (da -0,20 a 0,20) per il gruppo raltegravir. In generale, non vi sono state sospensioni del trattamento per eventi avversi a livello renale. In entrambi i gruppi, si è, invece, assistito ad un incremento delle concentrazioni di alanina transaminasi 3 volte oltre il valore basale. Due pazienti in trattamento con raltegravir sono stati esclusi dallo studio a causa di problemi di natura epatica; di questi pazienti, uno ha presentato incrementi di alanina transaminasi superiori di 4 volte il valore limite e rash. Tale sintomatologia ha condotto a una diagnosi secondaria di epatite C, che ha determinato l'esclusione del paziente. Un solo paziente nel gruppo dolutegravir ha presentato variazioni dell'intervallo QT secondo il metodo Fridericia** > 500 ms.

Le analisi condotte alla 96^a settimana hanno confermato la non inferiorità di dolutegravir 50 mg/die vs raltegravir 400 mg x 2/die. L'efficacia e la sicurezza dei due farmaci sono risultate simili, così come confermato dalle concentrazioni di HIV-RNA, dagli incrementi nella conta delle cellule CD4+, nonché dalla proporzione di pazienti che ha presentato concentrazioni clinicamente ottime di tali cellule.

Nei gruppi di trattamento, la mancata risposta virologica è risultata simile per gli schemi terapeutici abacavir-lamivudina e tenofovir-emtricitabina. Alla 48^a settimana, sono stati riscontrati solo tre casi di fallimento virologico (2 con dolutegravir e con raltegravir), senza evidenza di resistenza al trattamento con inibitori dell'integrasi o NRTI. Allo stesso modo, alla 96^a settimana dello studio SPRING-1 di fase 2b, nessun paziente in trattamento con 50 mg/die di dolutegravir ha presentato fallimento virologico o resistenza agli inibitori dell'integrasi o a

NRTI. Inoltre, sebbene lo studio di coorte D:A:D abbia suggerito una correlazione tra abacavir e aumento del rischio di infarto miocardico, non sono stati riscontrati nel corso dello studio SPRING-2 eventi avversi cardiovascolari in nessun gruppo, incluso il sottogruppo abacavir-lamivudina. I cambiamenti nelle concentrazioni di creatinina serica, indotti da dolutegravir, sono da attribuire al meccanismo d'azione del farmaco che inibisce il trasportatore anionico organico OCT2, al pari di farmaci quali la trimetoprima e la cimetidina che riducono la secrezione tubulare di creatinina, aumentandone le concentrazioni seriche, senza apportare modifiche alla filtrazione glomerulare. In ogni caso, gli incrementi di creatinina non sono stati ritenuti di grado 3 o 4.

Come riportato nell'editoriale di accompagnamento, gli approcci terapeutici adottati negli ultimi 25 anni nel trattamento dell'infezione da HIV hanno permesso di modificare la natura stessa della malattia che, da malattia a decorso rapidamente fatale, è divenuta una patologia cronica controllabile farmacologicamente. Nonostante gli importanti traguardi raggiunti, rimane ancora molto da fare; difatti, persino con i più potenti regimi terapeutici attualmente disponibili, esiste una percentuale di pazienti che fallisce nel raggiungimento di una risposta virologica completa e duratura. A tal proposito, nel corso della Seventh International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, tenutasi il 30 luglio 2013 in Malesia, la World Health Organization (WHO) ha reso pubbliche le attuali Linee Guida sul trattamento antiretrovirale in pazienti con HIV. Nello specifico, la WHO ha raccomandato di iniziare il trattamento con l'associazione efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg e lamivudina 300 mg. Esistono, tuttavia, nuove classi di farmaci da considerare al fine di migliorare la terapia antiretrovirale, che possono presentare un miglior profilo di sicurezza ed anche un miglior rapporto costo/efficacia.

Parole chiave: infezione HIV, inibitori dell'integrasi, NRTI, RCT di fase 3 e di non inferiorità.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno dichiarato di essere dipendenti, consulenti o di aver ricevuto onorari o supporti finanziari da parte di diverse Aziende Farmaceutiche; altri, invece, di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia:

Raffi F. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (11):927-35.

Mark A Boyd et al. SPRING-2 the future of antiretroviral therapy. *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13 (11): 908 – 909.

Note:

*La formula di calcolo di Cockroft - Gault consente di valutare la clearance del paziente in rapporto con la clearance della creatinina minima attesa.

**Il metodo Fridericia è un metodo lineare di correzione individuale dell'intervallo QT.

Studio clinico controllato con placebo per valutare l'effetto di laquinimod orale sulla sclerosi multipla: evidenza tramite risonanza magnetica di un effetto sul danno tessutale cerebrale

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Laquinimod è una nuova sostanza con proprietà immunomodulanti in studio per il trattamento della sclerosi multipla. La sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia della somministrazione di 0,6 mg/die di laquinimod sono state valutate in 2 studi di fase III: studio ALLEGRO (N Engl J Med 2012; 366: 1000-9) e studio BRAVO (MultScler 2011; 17:2) della durata di 24 mesi. In particolare, lo studio ALLEGRO ha dimostrato che il trattamento con laquinimod riduce la frequenza delle ricadute, il numero di lesioni gadolinio positive (GdE; cioè lesioni infiammatorie attive nelle quali il gadolinio penetra grazie alla maggiore permeabilità del letto vascolare, NdT) e di nuove lesioni T2. Inoltre, il farmaco riduce il livello di disabilità e la progressione dell'atrofia cerebrale. Per lungo tempo si è ritenuto che la sclerosi multipla fosse essenzialmente una malattia che interessa la materia bianca, ma evidenze crescenti suggeriscono che ci sia un precoce

interessamento della materia grigia (GM) e che il danno della GM, incluso il danno talamico, correla con la progressione della malattia.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare se il laquinimod ha effetti sull'infiammazione e la neurodegenerazione cerebrale in pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) inclusi nello studio ALLEGRO, tramite l'utilizzo di diverse tecniche di risonanza magnetica.

I pazienti arruolati nello studio ALLEGRO avevano una diagnosi di RRMS e avevano presentato almeno 1 ricaduta negli ultimi 12 mesi, almeno 2 ricadute negli ultimi 24 mesi o almeno 1 ricaduta tra i 12 e i 24 mesi precedenti l'arruolamento e avevano almeno una lesione GdE nei 12 mesi antecedenti l'arruolamento. Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 18 e i 55 anni che mostravano un indice di disabilità (Expanded Disability Status Scale) compresa tra 0 e 5,5.

Lo studio è stato condotto in 139 siti in 24 paesi e i pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 per ricevere laquinimod 0,6 mg/die o placebo. Tutti i pazienti hanno effettuato una risonanza magnetica a 0, 12 e 24 mesi. Il sottogruppo di pazienti "con risonanza frequente" (149 trattati, 157 placebo) ha anche effettuato una risonanza dopo 3 mesi e una dopo 6 mesi. Le risonanze sono state analizzate in un unico centro di analisi. Gli end-point della risonanza includevano: la variazione in percentuale della materia bianca (WM), della GM e del volume talamico. In alcuni siti dello studio è stata anche valutata l'evoluzione delle lesioni attive in buchi neri permanenti (PBH), la quantità di tessuto distrutto nelle aree del cervello apparentemente normali (NABT), la WM, la GM e le lesioni T2 diagnosticate tramite risonanza con trasferimento di magnetizzazione (magnetisation transfer, MT), le variazioni nei livelli di N-acetilasparginato/creatinina (NAA/Cr) tramite risonanza magnetica protonica spettroscopica (proton MR spectroscopy, H-MRS).

Dei 1106 pazienti arruolati, 939 hanno eseguito almeno una risonanza magnetica valutabile. Le caratteristiche dei pazienti alla visita di baseline sono risultate comparabili tra i 2 gruppi. Le altre valutazioni sono state fatte su un numero inferiore di pazienti compreso tra 124 e 24. L'unica differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata quella relativa al volume cerebrale alla visita di baseline: 0,40 vs 0,41 ($p < 0,0441$).

La media della diminuzione percentuale del volume della GM e WM nei primi 12 mesi di studio è stata inferiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo ($p = 0,004$ per entrambi) ma non significativa dal dodicesimo al ventiquattresimo mese. La media della diminuzione percentuale del volume talamico durante i primi 12 mesi e durante i 24 mesi dello studio è stata inferiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo ($p = 0,005$ e $p = 0,003$, rispettivamente). Questa differenza si è osservata solo nel sottogruppo di pazienti che avevano una lesione T2 talamica alla visita di baseline.

La media di nuove lesioni ipointense T1 ai mesi 12 e 24 nel gruppo laquinimod ($1,61 \pm 3,16$) è stata più bassa della media nel gruppo placebo ($2,23 \pm 3,88$) con un risk ratio di 0,733 (IC 95% 0,593-0,905; $p = 0,004$). Il numero medio di PBH ai mesi 12 e 24 evolventi verso lesioni attive è stato significativamente inferiore nel gruppo laquinimod ($p < 0,05$) rispetto al placebo. Il numero medio di PBH che si sono sviluppate da lesioni GdE rilevate solo durante il trattamento è stato significativamente inferiore nel gruppo laquinimod rispetto al placebo al mese 12 (da lesioni GdE ai mesi 3 e 6, risk ratio=0,45; $p < 0,022$) e al mese 24 (da lesioni GdE ai mesi 3, 6 e 12, risk ratio=0,44; $p < 0,005$). Un trend simile è stato osservato per il numero di PBH ai mesi 12 e 24 che sono evolute da nuove lesioni T2 ($p = 0,03$ e $p = 0,009$, rispettivamente). Al contrario non sono state osservate differenze tra il gruppo placebo e i trattati nel numero di PBH evolute da lesioni GdE presenti alla baseline. D'altra parte, includendo tutte le lesioni GdE nell'analisi, il numero medio di PBH al mese 24 era più piccolo nel gruppo laquinimod vs placebo (risk ratio=0,45; $p < 0,001$). La proporzione di lesioni attive, GdE e nuove lesioni T2 che sono evolute in PBH è stata inferiore anche se in modo non statisticamente significativo nel gruppo laquinimod rispetto al placebo. La proporzione di tutte le lesioni attive che sono evolute in PBH alla risonanza dei 24 mesi è stata del 23% nel gruppo laquinimod e 28% nel gruppo placebo ($p = 0,26$). La proporzione di tutte le lesioni GdE che sono evolute in PBH alla risonanza dei 24 mesi è stata del 21% nel gruppo laquinimod e 29% nel gruppo placebo ($p = 0,12$). La proporzione di tutte le nuove lesioni T2 che sono evolute in PBH alla risonanza dei 24 mesi è stata del 23% nel gruppo laquinimod e 26% nel gruppo placebo ($p = 0,57$).

La media dei cambiamenti dei minimi quadrati nei valori MT per tutte le lesioni ha dimostrato, nel gruppo placebo, una diminuzione dalla risonanza di baseline alle risonanze dei 12 e 24 mesi e anche tra la risonanza dei 12 e quella dei 24 mesi. La media dei cambiamenti dei minimi quadrati nei valori MT per tutte le lesioni ha mostrato, nel gruppo laquinimod, un aumento dalla risonanza di baseline alle risonanze dei 12 e 24 mesi e una piccola diminuzione tra la risonanza dei 12 mesi e quella dei 24 mesi tranne che per le lesioni T2 i cui valori sono leggermente aumentati.

Il cambiamento medio nei valori NAA/Cr dalla risonanza di baseline a quella dei 24 mesi è stato un aumento di 0,047 per i pazienti laquinimod e una diminuzione di 0,176 per i pazienti placebo, con una differenza di 0,22 (IC 95% -0,11-0,56; $p=0,18$).

Negli studi di fase III ALLEGRO e BRAVO laquinimod ha ridotto il rischio della progressione della disabilità del 32% e del 36%, suggerendo che il laquinimod modula l'evoluzione del danno cerebrale. Nel valutare correttamente l'effetto del laquinimod sull'atrofia cerebrale, è stato osservato che tale effetto potrebbe essere addirittura stato sottovalutato. Infatti, probabilmente, il fenomeno della pseudoatrofia (perdita d'acqua senza perdita di tessuto secondaria alla risoluzione dell'edema infiammatorio locale o diffuso) potrebbe essere stato più marcato nei pazienti trattati con laquinimod che in quelli trattati con placebo. Dunque, questi dati suggeriscono che il laquinimod ha un elevato potere antiinfiammatorio, che si esplica nei mesi immediatamente successivi all'inizio della somministrazione. La ragione per la quale questo fenomeno non è stato osservato durante il secondo anno non è chiaro. Si potrebbe supporre che il farmaco sia efficace solo a breve termine o che il dosaggio utilizzato non è sufficiente a controllare la perdita di tessuto nel lungo periodo.

L'effetto molto più pronunciato del laquinimod sul numero delle PBH rispetto alla loro proporzione suggerisce che la riduzione del numero delle PBH non è dovuto ad un rallentamento della progressione delle lesioni verso il PBH, ma è secondario a meccanismi precedenti l'insorgenza delle lesioni stesse. I livelli di NAA/Cr sono indicativi dell'integrità assonale e neuronale. È stato stimato che un paziente RRMS tende a diminuire questi livelli del 5% all'anno e che tale diminuzione correla con la disabilità e il decadimento cognitivo. Nonostante non sia stata raggiunta una significatività statistica, i livelli medi di NAA/Cr in WM sono aumentati nel gruppo laquinimod e diminuiti nel gruppo placebo. Questi dati dovrebbero stimolare studi ulteriori su una popolazione più grande di pazienti.

Una varietà di approcci basati sulla risonanza magnetica hanno permesso di stabilire che il laquinimod esercita effetti neuroprotettivi che portano ad un minore danno cerebrale e che potrebbero spiegare gli effetti del farmaco sulla diminuita progressione della disabilità.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato dalle industrie farmaceutiche Teva. Gli Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche.

Parole chiave: Laquinimod, sclerosi multipla, risonanza magnetica

Riferimenti bibliografici

Filippi M et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J NeurolNeurosurgPsychiatry*. Pubblicato online il 29 ottobre 2013
doi: 10.1136/jnnp-2013-306132

Nota:

Le industrie farmaceutiche Teva e "Active Biotech" hanno annunciato in data 12 febbraio 2009 che laquinimod orale, un composto allo studio per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente, è stato ammesso alla procedura "fast-track" dalla Food and Drug Administration (FDA) americana. L'ammissione è avvenuta pochi mesi dopo il completamento dell'arruolamento dello studio di fase III denominato ALLEGRO.

Effetto di serelaxina* in un sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco acuto: risultati dello studio RELAX-AHF

A cura del Dott. Vincenzo Urso

L'insufficienza cardiaca (IC) rappresenta la principale causa di ospedalizzazione nei soggetti di età >65 anni. Tali ricoveri sono associati ad un tasso di mortalità >10-20% nei 6 mesi successivi alla dimissione, e >5-15 volte dei pazienti trattati ambulatorialmente. Nell'ultimo decennio non vi sono state modifiche sostanziali al trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco acuto (SCA) ed i maggiori trial non hanno dimostrato benefici clinici significativi. Serelaxina è la forma ricombinante della relaxina-2 umana, ormone di natura peptidica presente in entrambi i sessi, responsabile in particolare degli adattamenti cardiovascolari (CV) e renali fisiologici che si verificano in gravidanza. Nel trial clinico RELAX-AHF, l'infusione di serelaxina i.v. per 48 ore in pazienti con scompenso cardiaco acuto ha determinato un miglioramento della dispnea al giorno 5 misurato tramite visual analogue scale (VAS)**, senza cambiamenti significativi degli altri outcome secondari a 60 giorni. La mortalità CV e la mortalità per tutte le cause al giorno 180, risultavano significativamente ridotte dalla somministrazione di serelaxina, concordando con i risultati ottenuti nel precedente trial di fase II Pre-RELAX-AHF. I pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto mostrano caratteristiche eterogenee riguardo le cause scatenanti di scompenso e comorbidità associate.

In questo studio viene confrontata l'efficacia di serelaxina rispetto al placebo sul miglioramento della dispnea, sugli outcome a 60 giorni e sulla mortalità a 180 giorni, nel principale sottogruppo di pazienti del trial clinico RELAX-AHF.

Lo studio clinico internazionale, di fase III, doppio-cieco, placebo-controllato RELAX-AHF ha paragonato gli effetti della somministrazione e.v. di serelaxina rispetto a placebo in pazienti ospedalizzati per SCA. L'arruolamento è avvenuto dall'ottobre del 2009 al febbraio del 2012 ed ha incluso in totale 1161 pazienti (placebo, n=580; serelaxina, n=581), dei quali 1138 (98%) hanno ricevuto in maniera casuale i trattamenti in studio. Dal momento della somministrazione del farmaco, i pazienti venivano seguiti giornalmente fino a giorno 5 o alla dimissione, e quindi ai giorni 14, 60, e unicamente per il parametro mortalità, al giorno 180. I criteri di inclusione erano: ospedalizzazione entro 16 ore dalla presentazione dei sintomi; dispnea a riposo o al minimo movimento; congestione polmonare alla radiografia, peptide natriuretico di tipo-B (BNP) 350 ng/L o porzione N-terminale (NT-proBNP) 1400 ng/L, insufficienza renale lieve o moderata (VFG 30-75 mL/min per 1,73 m², pressione arteriosa sistolica >125 mmHg, e trattamento con almeno 40 mg di furosemide o farmaco equivalente prima dello screening. Dopo la randomizzazione, i pazienti hanno ricevuto serelaxina 30 mg/kg/die o placebo somministrati e.v. in infusione continua per 48 h. Lo studio presentava due end-point primari di efficacia: la differenza nella dispnea misurata tramite scala VAS di 100 mm, quantificata tramite l'area sotto la curva (AUC) del cambiamento della gravità della dispnea dal baseline a giorno 5; e la percentuale di soggetti con moderato o importante miglioramento della dispnea a 6, 12 e 24 ore, valutata tramite la scala a sette livelli di Likert[§]. Gli endpoint secondari di efficacia erano: il tasso degli endpoint combinati di morte CV o nuova ospedalizzazione per scompenso cardiaco o insufficienza renale al giorno 60 ed i giorni di sopravvivenza dopo dimissione ospedaliera fino a giorno 60 nel gruppo serelaxina rispetto al placebo. I sottogruppi erano formati in base a: genere, età, continente d'origine, etnia, ricoveri per scompenso cardiaco nell'anno precedente, pressione sistolica, frequenza cardiaca, frazione di eiezione, anamnesi positiva per ischemia miocardica, per impianto di defibrillatore o terapia di ri-sincronizzazione cardiaca, per diabete mellito, per fibrillazione atriale, fibrillazione atriale al momento dello screening, tempo intercorso prima della randomizzazione, terapia in corso con ACE inibitori o sartani, terapia in corso con bloccanti, terapia in corso con antagonisti dell'aldosterone, livelli basali di troponina, di NT-proBNP, di cistatina, velocità di filtrazione glomerulare al basale.

La grandezza degli effetti di serelaxina rispetto al placebo sulla AUC della VAS è risultata simile in tutti i sottogruppi. L'analisi per sottogruppi non ha mostrato differenze significative riguardanti l'endpoint primario di efficacia di dispnea misurato tramite scala di Likert e neanche l'hazard ratio dimostrava differenze per l'endpoint secondario di morte CV ed ospedalizzazione per scompenso a giorno 60. Una maggiore riduzione della mortalità CV, associata all'utilizzo di

serelaxina rispetto al placebo, è stata osservata in pazienti di età 75 anni ($P=0,0337$), in coloro non sottoposti ad ospedalizzazione per scompenso nell'anno precedente ($P=0,0119$), in pazienti non in terapia con beta-bloccanti al basale ($P=0,0432$), con valori di linfociti 12% ($P=0,0137$) e con valori di filtrato glomerulare <50 mL/min/1,73 m² ($P=0,0319$). Dati simili sono stati ottenuti, considerando la mortalità per tutte le cause a 180 giorni. La riduzione della mortalità per tutte le cause, associata all'utilizzo di serelaxina rispetto al placebo, era maggiore in pazienti di età 75 anni ($P=0,0473$), in coloro non sottoposti ad ospedalizzazione per scompenso nell'anno precedente ($P=0,222$), con valori di linfociti 12% ($P=0,0298$) e con valori di filtrato glomerulare <50 mL/min/1,73 m² ($P=0,0286$). Non sono state osservate interazioni significative con altre covariabili.

In conclusione, l'analisi per sottogruppi del trial RELAX-AHF ha dimostrato effetti simili di serelaxina, in confronto al placebo, nei vari sottogruppi analizzati. Tali risultati suggeriscono una consistenza dell'azione di serelaxina in pazienti con SCA che presentano le caratteristiche utilizzate in questo studio.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che mentre per lo scompenso cardiaco cronico esistono diverse opportunità di trattamento, in fase acuta di scompenso nessuna opzione terapeutica ha dimostrato ad oggi importanti benefici clinici. Nello studio di dose finding (Pre-RELAX-AHF) l'infusione di serelaxina nelle 24 ore aveva determinato una riduzione della dispnea e della mortalità CV a 60 giorni. Lo studio RELAX-AHF ha scelto come endpoint primario la riduzione della dispnea ed effettivamente più dell'80% dei pazienti ricoverati per scompenso acuto lamentano dispnea, non alleviata nel 50% dei pazienti dopo 24 ore e nel 25% dei pazienti alla dimissione. Quindi, per il paziente, la risoluzione della dispnea rappresenta un importante goal del trattamento per lo SCA. L'EMA ha stabilito che per le nuove terapie per lo scompenso cardiaco congestizio debba essere valutata principalmente la mortalità, ma l'Agenzia in questo caso ha accettato questo end-point in quanto alla riduzione della dispnea si associa parallelamente una riduzione della mortalità, come dimostrato in diversi studi. La critica all'articolo e quindi allo studio viene posta per il largo numero di sottogruppi analizzati, in particolare vengono criticate le dimensioni del campione ed il tasso di eventi. In verità, gli autori dello studio dichiarano apertamente tali limiti. Il problema principale sta nella definizione di sottogruppi: gli autori non hanno seguito un approccio statistico nella suddivisione della popolazione in sottogruppi (es. sopra e sotto la mediana o entro i terzili). Infine rimane da capire l'esatto meccanismo alla base degli effetti sulla dispnea derivanti dall'infusione in 48 ore di serelaxina sulla riduzione della dispnea e sulla mortalità e se tali effetti permangono anche nel lungo termine. Importanti risposte al tal riguardo potranno essere fornite dal trial RELAX-AHF 2.

Parole chiave: Scompenso cardiaco acuto, Serelaxina, Mortalità, Dispnea.

Conflitto di interesse: lo studio RELAX-AHF è stato finanziato da Corthera, Inc., appartenente al gruppo Novartis.

Riferimento bibliografico:

Metra M et al. Effects of serelaxin in subgroups of patients with acute heart failure: results from RELAX-AHF European Heart Journal (2013) 34, 3128–3136

Note:

*La FDA ha designato il farmaco serelaxina (RLX030) come breakthrough therapy (terapia fortemente innovativa), sulla base delle evidenze cliniche, che hanno dimostrato un sostanziale miglioramento rispetto alle terapie attualmente disponibili per lo scompenso cardiaco acuto. Tale designazione, potrebbe aprire la via ad un' approvazione accelerata. Il farmaco è attualmente in attesa di approvazione da parte di EMA ed FDA.

**La VAS consente la registrazione di una misura clinica chiedendo al paziente di indicare un punto su una retta ai cui estremi corrispondono due condizioni estreme e antitetiche, per esempio, nel caso della dispnea ai due estremi della retta troveremo da una parte "peggiore sensazione possibile di fame d'aria" e dall'altro "assenza di fame d'aria". Al paziente verrà quindi chiesto in un dato momento di indicare nella retta il punto che potrebbe rappresentare la gravità delle sensazioni avvertite.

§ La scala Likert è una tecnica per la misura dell'atteggiamento. Tale tecnica consiste principalmente nel mettere a punto un certo numero di affermazioni (tecnicamente definite item) che esprimono un atteggiamento positivo e negativo rispetto ad uno specifico oggetto. Per ogni item si presenta una scala di accordo/disaccordo, generalmente a 5 o 7 modalità. Ai rispondenti si chiede di indicare su di esse il loro grado di accordo o disaccordo con quanto espresso dall'affermazione.

Trend nella prescrizione di antidepressivi SSRI -SNRI in un periodo di 6 anni e fattori predittivi della scarsa aderenza A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'uso di antidepressivi è notevolmente aumentato negli ultimi 15 anni nei Paesi occidentali. Nell'ultima decade sono state promosse numerose iniziative educazionali al fine di allertare i medici nel riconoscimento della depressione e nell'importanza di un trattamento adeguato. Diverse condizioni cliniche vengono attualmente trattate con antidepressivi ed in particolare con SSRI e SNRI (ansia generalizzata, panico, stress post-traumatico e disturbi ossessivo-compulsivi), nonché alcune indicazioni off-label (emicrania, sindrome dell'intestino irritabile, dolore neuropatico, disturbi somatoformi,? sintomi non clinicamente spiegabili). In Italia, gli antidepressivi sono principalmente prescritti dai medici di medicina generale, seguiti da psichiatri che lavorano nel settore pubblico o in uno studio privato. Per quanto riguarda le prescrizioni rimborsate dal Servizio Sanitario, uno studio precedente ha mostrato una percentuale molto elevata di trattamenti a basso dosaggio e di breve durata: le dosi erano coerenti con il minimo dosaggio giornaliero raccomandato in circa il 75% dei destinatari di SSRI o SNRI, e in meno del 30% dei soggetti trattati con farmaci più vecchi (soprattutto per alleviare episodi di ansia); inoltre, solo il 23% dei pazienti ha ricevuto una prescrizione di terapia della durata di almeno 6 mesi.

È stata poi dimostrata l'influenza delle regole di rimborso sull'aderenza alla terapia: è stato dimostrato che il co-pagamento in Italia è associato ad una minore aderenza agli antidepressivi. Secondo le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), gli psichiatri e gli altri medici prescrittori devono sostenere e incoraggiare i pazienti che beneficiano dell'effetto di un antidepressivo a continuare il farmaco per almeno 6 mesi dopo la remissione di un episodio di depressione. Nonostante queste raccomandazioni, l'interruzione del trattamento prima di sei mesi è un fenomeno frequente che determina gravi conseguenze: il fallimento nel raggiungimento di un trattamento di mantenimento adeguato per la depressione maggiore ricorrente unipolare ha conseguenze psicopatologiche e psicosociali, diminuendo la produttività del lavoro e la qualità della vita di una persona.

Sono state proposte numerose strategie per ridurre il tasso di interruzione del trattamento con antidepressivi: prima di tutto, i medici sono invitati ad incontrare i pazienti più frequentemente, per implementare le informazioni sugli effetti collaterali, per offrire sostegno psicologico e sul trattamento, e di prestare attenzione a possibili comorbidità.

Il presente studio si propone di descrivere l'andamento dell'uso di antidepressivi in Italia (Emilia Romagna), concentrandosi su SSRI e SNRI, e di analizzare l'aderenza alla terapia, in accordo con le principali raccomandazioni. Inoltre, si propone di identificare i fattori predittivi della scarsa aderenza a SSRI-SNRI, al fine di fornire elementi per l'identificazione dei pazienti a rischio di non aderenza.

Le prescrizioni ambulatoriali rimborsate per antidepressivi sono state recuperate dal database del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia Romagna, che contiene informazioni sui pazienti (numero di identificazione, sesso ed età) e prescrizioni. Le prescrizioni di antidepressivi sono state selezionate attraverso il codice ATC N06A, nel corso di un periodo di 6 anni (2006-2011), con un focus specifico su SSRI-SNRI (codice ATC N06AB-SSRI, N06AX16-venlafaxina e N06AX21-duloxetina). La ricetta più comune conteneva 2 confezioni da 30 compresse e copriva un massimo di 60 giorni di terapia.

Sono stati esclusi dall'analisi gli antidepressivi triciclici, il trazodone, la mianserina e la mirtazapina perché maggiormente utilizzati per l'ansia e i disturbi del sonno che per la depressione. Dall'analisi sono stati esclusi i pazienti di età inferiore a 18 anni, le prescrizioni

diverse da SSRI-SNRI, ogni eventuale cambiamento di prescrizione avvenuto durante il follow-up e la morte durante il follow-up.

L'esposizione al farmaco è stata espressa come prevalenza d'uso annuale (per 1000 abitanti) e come quantità di prescrizioni (dose giornaliera definita (DDD) per 1000 abitanti per giorno). L'intensità dell'uso del farmaco è stata stimata come rapporto tra numero annuale di DDD prescritte e il numero dei riceventi. Per studiare l'aderenza è stata selezionata una coorte di soggetti naive al trattamento con SSRI-SNRI, comprendenti i soggetti che per ogni anno analizzato avevano avuto una prescrizione di SSRI-SNRI nel periodo gennaio-giugno e ai quali non era stata fatta una prescrizione di antidepressivi nei 6 mesi precedenti il loro reclutamento.

Sono stati raccolti inoltre i dati relativi alle caratteristiche demografiche, alle terapie in termini di principio attivo, numero di altre classi farmaceutiche, precedenti cicli con antidepressivi e il punteggio CDS*. L'aderenza è stata valutata secondo tre diversi parametri: i) la durata del trattamento con SSRI-SNRI, ii) copertura di prescrizione, in termini di proporzione di giorni coperti (Proportion of Days Covered, PDC) e iii) intervallo di tempo tra prescrizioni consecutive. Nei 180 giorni di follow-up, la durata della terapia è stata calcolata come il numero di giorni dalla prima all'ultima prescrizione, più il numero di giorni coperti dall'ultima prescrizione in termini di numero di DDD; la PDC è stata calcolata dividendo il numero cumulativo delle DDD fornito dalla durata della terapia. Un soggetto è stato definito aderente quando: a) la durata del trattamento era ≥ 120 giorni, b) la PDC era $\geq 80\%$, e c) l'intervallo di tempo tra prescrizioni consecutive era < 3 mesi. Quando uno o più di questi parametri non era soddisfatto, il paziente è stato definito come non aderente.

Nell'arco dei 6 anni di follow-up, la prevalenza nell'uso di tutti gli antidepressivi nella popolazione adulta dell'Emilia Romagna è aumentata del 5% (da 86 a 90 per 1000 abitanti) così come la quantità di prescrizioni (da 43 a 51 DDD per 1000 abitanti per giorno) con un aumento dell'intensità di utilizzo del 14% (da 182 a 208 DDD per paziente). Per quanto riguarda gli SSRI-SNRI, la prevalenza d'uso è aumentata del 5% (da 71 a 74 per 1000 abitanti) e il consumo del 22% (da 37 a 45 DDD per 1000 abitanti per giorno) con un aumento dell'intensità di utilizzo del 14% (da 182 a 208 DDD per paziente) con un aumento dell'intensità di utilizzo del 16% (da 193 a 224 DDD per paziente).

Nella coorte selezionata per studiare l'aderenza sono stati selezionati un totale di 347615 cicli di SSRI-SNRI in monoterapia. Secondo i criteri adottati per l'aderenza è emerso che solo il 24% dei cicli rientrava nei 3 parametri selezionati: in particolare il 44% dei cicli presentava una durata > 120 giorni, l'86% ha raggiunto una PDC $\geq 80\%$ e l'81% presentavano un intervallo di tempo tra prescrizioni consecutive < 3 mesi. La durata della terapia è risultata essere il criterio più potente nel definire l'aderenza in quanto identificava il 74% dei soggetti scarsamente aderenti. Inoltre, la percentuale di soggetti aderenti non cambiava significativamente se il periodo di wash-out veniva prolungato a 12 mesi. Nel periodo in esame (6 anni) la percentuale di aderenza è risultata aumentata dell'8% con 2 pazienti in più ogni 100 trattati nel 2011 rispetto al 2006 (24,3% vs 22,6% rispettivamente).

Il 70% dei componenti la coorte erano donne e l'82% avevano età > 40 anni. La paroxetina è risultato l'antidepressivo maggiormente prescritto (27%), seguito da citalopram (22%), sertralina (21%), e escitalopram (16%). È stata inoltre osservata una diminuzione nell'uso di tutti i farmaci ad eccezione di escitalopram e duloxetina che hanno mostrato un lieve incremento. Il 32% dei pazienti aveva ricevuto un trattamento con antidepressivo nell'anno precedente. Dalla misurazione dello score CDS è emerso che il 44% della coorte non presentava comorbidità (CDS=0), il 30% aveva un basso score (CDS=1-4) e il 26% presentava una condizione cronica grave (CDS > 4).

Tra le variabili che influenzano l'aderenza vi era l'età: l'aderenza tendeva a diminuire con l'aumentare dell'età. Rispetto alla scelta del farmaco, tutti i principi attivi erano associati ad una migliore aderenza rispetto alla paroxetina, ad eccezione di venlafaxina e citalopram (OR corretto= 1,80 e 0,80, rispettivamente). In particolare, presentavano un miglior profilo di aderenza i pazienti trattati con duloxetina (OR corretto= 0,58), con sertralina (OR corretto= 0,65), con escitalopram (OR corretto= 0,64) e con fluoxetina (OR corretto= 0,87). Infine, anche la presenza di comorbidità croniche e la reiterazione del trattamento con antidepressivi erano associate ad una migliore aderenza: OR corretto = 0,69 per un CDS=9+ rispetto al CDS=0, OR corretto = 0,91 per i precedenti trattamenti.

Le variabili cliniche che determinano una migliore aderenza identificano pazienti con patologie più severe e che necessitano di un trattamento farmacologico. Iniziative volte a migliorare la collaborazione tra medici di medicina generale e psichiatri potrebbero ridurre la prescrizione di antidepressivi in pazienti con depressione minore o sottosoglia, che sono più facilmente predisposti a sospendere la terapia al miglioramento dei sintomi oppure per gli effetti collaterali.

Tra i limiti attribuiti allo studio dagli autori si riscontrano: i) la mancanza di informazioni sulla diagnosi, il decorso clinico e le ragioni della scarsa aderenza dovute alla natura della fonte; per far fronte a questo limite gli autori hanno limitato l'analisi agli SSRI-SNRI; ii) i dati sui rimborsi delle prescrizioni non comprendevano l'assunzione effettiva dei farmaci in corso ma solo la loro prescrizione; tuttavia, in Italia la quantità di antidepressivi non rimborsati è trascurabile (circa 0,9 DDD per 1000 abitanti per giorno nel 2011). A tale proposito sono stati esclusi i pazienti con politerapia con antidepressivi, a causa delle difficoltà nel valutare l'effettiva esposizione; iii) poiché il periodo di washout di 6 mesi avrebbe potuto generare una errata classificazione di alcuni pazienti che utilizzavano antidepressivi in maniera intermittente, è stata effettuata un'analisi di sensibilità utilizzando un periodo di wash-out prolungato (12 mesi) al fine di confermare i risultati ottenuti a 6 mesi; iv) non era disponibile nessuna informazione sulle caratteristiche sociali dei pazienti.

Gli autori, infine, riportano alcuni punti di forza del lavoro: l'ampia popolazione seguita per un lungo periodo attraverso l'utilizzo del database e la combinazione di più parametri per definire l'aderenza, in modo da minimizzare un'eventuale sovrastima dell'aderenza rispetto ad altri studi che utilizzano questi parametri separatamente.

Parole chiave: SSRI-SNRI, aderenza, fattori predittivi

Riferimento bibliografico:

Poluzzi, M. et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. Eur J Clin Pharmacol DOI 10.1007/s00228-013-1567-8.

Note

* CDS (Chronic Disease Score): indice di comorbidità, rappresenta una misura aggregata sulla base dell'uso di farmaci ottenuto in base alle prescrizioni. Il punteggio varia da 0 (assenza di comorbidità) a 35 (multimorbidità).

Esposizione materna a corticosteroidi topici: effetti sulla gravidanza

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

I corticosteroidi per uso topico rappresentano la classe di farmaci maggiormente utilizzata per il trattamento di affezioni cutanee e si stima, inoltre, che siano prescritti per il 6% anche nelle donne in gravidanza, nonostante il profilo di tollerabilità sia ancora da definire in tale popolazione. In modelli animali, i corticosteroidi topici sono risultati teratogenici e in grado di modificare la crescita del feto. Le informazioni attualmente disponibili suggeriscono di utilizzare tali farmaci in gravidanza, solo se i benefici derivanti dall'utilizzo superano i rischi. Secondo la FDA, il rischio associato all'uso di corticosteroidi topici in gravidanza è di categoria C, data la comparsa di reazioni avverse a carico del feto negli studi preclinici e vista la mancanza di studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza.

Al fine di poter verificare l'effettiva correlazione tra assunzione di corticosteroidi topici durante la gravidanza e reazioni avverse a carico del feto, è stato condotto in Regno Unito uno studio di coorte retrospettivo. Nello specifico, lo studio ha confrontato, tra donne gravide esposte e non esposte ai corticosteroidi ad uso topico, la comparsa delle seguenti reazioni avverse: labbro leporino, basso peso alla nascita, parto pretermine, modifiche nella tipologia di parto ed, infine, morte fetale.

Lo studio ha utilizzato dati anonimi contenuti nell'Health Informatic Centre (HIC) riferiti al periodo 1989-2006 ed estratti dal National Health Service (NHS) Tayside in Scozia. Ciascun paziente registrato in NHS presentava un numero identificativo, definito Community Health Index number, riconosciuto da medici di medicina generale, farmacie, laboratori biochimici e ospedali. Nell'HIC risultavano presenti tutte le prescrizioni effettuate dalle farmacie comunali; tali dati sono stati utilizzati per estrarre le informazioni relative al tempo, potenza e dosaggio delle preparazioni di corticosteroidi topici dispensate.

Per il gruppo di esposti al farmaco, lo studio ha incluso donne gravide, di età compresa tra i 15 e 44 anni, che avevano ricevuto una o più prescrizioni di corticosteroidi topici. Sono state, invece, escluse le donne che, nel corso della gravidanza, avevano ricevuto prescrizioni di corticosteroidi per uso sistemico, iniettivo, inalatorio o nasale, donne con gravidanza multipla o che avevano praticato fecondazione assistita. La valutazione della comparsa di labbro leporino è stata effettuata valutando le donne che erano state esposte a corticosteroidi topici nelle prime 12 settimane di gestazione. Per il gruppo delle non esposte, sono state, invece, considerate donne gravide, della stessa fascia di età del primo gruppo, che non avevano ricevuto nessuna formulazione di corticosteroidi nel corso della gravidanza. Per ciascuna donna esposta sono state selezionate 3 donne non esposte, in base all'età e all'anno della gravidanza. Sono stati esaminati i casi di comparsa di labbro leporino, basso peso alla nascita (peso alla nascita < 2500 g), parto pretermine (prima del completamento della 37^a settimana), morte fetale, tipologia di parto (parto naturale, assistito o cesareo) e indice di Apgar* (< 7 a 5 minuti). Il test χ^2 è stato utilizzato per confrontare i potenziali fattori di confondimento e la tipologia di parto tra le esposte e non esposte. Un modello di regressione logistica univariata è stato utilizzato per stimare il rischio relativo (RR) grezzo ed il relativo intervallo di confidenza (IC) al 95% per l'esposizione materna a corticosteroidi topici. Un modello di regressione logistica multivariata è stato usato, invece, per stimare il RR corretto e l'IC al 95% per i fattori di confondimento, quali una precedente esposizione a corticosteroidi topici un anno prima della gravidanza, lupus eritematoso, sindrome antifosfolipidica, ipertensione, diabete mellito, patologia renale, disordine tiroideo, trombofilia, colestasi gravidica, infezione da HIV, asma ed esposizioni ad altri farmaci che possano aver contribuito alla comparsa di reazioni avverse a carico del feto (farmaci a rischio D o X, secondo l'FDA). Infine, sono stati esclusi dall'analisi i casi per i quali il feto non è sopravvissuto.

Sono state, quindi, condotte analisi stratificate al fine di calcolare l'RR corretto e l'IC al 95% per la diversa potenza dei corticosteroidi topici (media, moderata, potente e molto potente), così come definita dal British National Formulary ed un'analisi di correlazione dose/risposta mediante un modello di regressione logistica multivariata. Sono state, infine, condotte analisi relative alla dispensazione di corticosteroidi potenti e molto potenti e la comparsa di labbro leporino e basso peso alla nascita. Sono state considerate come variabili anche lo stato socioeconomico e l'abitudine al fumo di sigaretta.

Lo studio ha arruolato 2658 donne esposte (757 esposte a corticosteroidi topici durante le prime 12 settimane di gestazione) e 7246 donne non esposte. Un'elevata percentuale di donne esposte e non esposte risultava essere in trattamento con farmaci di categoria D e X (60,08% vs 46,48%; $P < 0,001$). Le patologie più frequentemente riscontrate sono state l'asma (2,37% vs 1,53%; $P = 0,05$), disordini tiroidei (0,87% vs 0,80%; $P = 0,75$) e diabete mellito (0,49% vs 0,63%; $P = 0,40$). Nessuna delle donne esposte è risultata essere affetta da ipertensione, patologie renali, colestasi gravidica o infezione da HIV.

Non è stata riscontrata un'associazione significativa tra esposizione al corticosteroide topico e comparsa di labbro leporino (RR grezzo = 1,37 [IC 95%: 0,17-11,17]; $P = 0,77$; RR corretto = 1,85 [IC 95%: 0,22-15,20]; $P = 0,57$), basso peso alla nascita (RR grezzo = 0,97 [IC 95%: 0,78-1,19]; $P = 0,76$; RR corretto = 0,97 [IC 95%: 0,78-1,19]; $P = 0,75$), parto pretermine (RR grezzo = 1,14 [IC 95%: 0,70-1,86]; $P = 0,60$; RR corretto = 1,20 [IC 95%: 0,73-1,96]; $P = 0,48$), basso indice di Apgar (RR = 0,81 [IC 95%: 0,52-1,26]; $P = 0,35$; RR corretto = 0,84 [IC 95%: 0,54-1,31]; $P = 0,45$), anche quando tali analisi sono state stratificate per condizioni socioeconomiche o donne fumatrici. È stato, riscontrato un aumento del rischio di basso peso alla nascita per le donne esposte a concentrazioni >300 g di corticosteroidi topici potenti o molto potenti, nel corso della gravidanza (RR corretto = 7,74 [IC 95%: 1,49-40,11]; $P = 0,02$). Anche per i casi di morte fetale non è stata riscontrata un'associazione con l'esposizione a corticosteroidi topici (RR=1,04 [IC 95%: 0,55-1,98]; $P = 0,90$; RR corretto = 1,07 [IC 95%:

0,56-2,05]; $P=0,84$). Per quanto concerne il parto, non sono state riscontrate differenze significative tra le esposte e non esposte ($P=0,76$).

In conclusione, lo studio non ha mostrato alcuna associazione significativa tra l'esposizione a corticosteroidi topici e comparsa di labbro leporino, ridotto peso alla nascita, parto pretermine, morte fetale, basso indice di Apgar, nonché modifiche nella tipologia di parto (RR= 0,99 [IC 95%: 0,82-1,19]; $P = 0,92$; RR corretto = 1,00 [IC 95%: 0,83-1,20]; $P = 0,97$).

Tali evidenze sono state, in parte, riscontrate nel corso di differenti studi. In particolare, in uno studio caso-controllo e in uno di coorte retrospettivo, è stata evidenziata una correlazione tra l'assunzione del farmaco nel primo trimestre di gravidanza e comparsa di labbro leporino e palatoschisi, anche se analisi ulteriori sulle correlazioni dose-risposta e potenza-risposta non hanno confermato tale associazione. Inoltre, da due studi di coorte l'esposizione materna a corticosteroidi topici è risultata associata a riduzione della crescita fetale, delle concentrazioni plasmatiche di cortisolo e della massa placentare; tuttavia, in uno dei due studi, le pazienti esposte avevano assunto il clobetasol propionato (corticosteroide ad elevata potenza) al dosaggio di 60 g/mese, per un totale di circa 600 g durante l'arco di tutta la gravidanza. Infine, lo studio presenta un limite importante che si configura nella perdita di dati sulle prescrizioni di corticosteroidi topici; difatti, i dati estratti dall'HIC erano relativi alle prescrizioni di corticosteroidi topici provenienti da medici di medicina generale e farmacisti, ma non le dispensazioni di corticosteroidi appartenenti alla classe dei farmaci over the counter (OTC) di cui, nel Regno Unito, fanno parte l'idrocortisone e il clobetasone butirrato. La mancanza di tali dati ha determinato probabilmente una sottostima del rischio.

Parole chiave: corticosteroidi topici, gravidanza, studio di coorte retrospettivo.

Bibliografia:

Chi CC et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Exposure to Topical Corticosteroids: A UK Population-Based Cohort Study. JAMA Dermatol. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5768, Published online September 4, 2013.

Note

*L'indice di Apgar è il risultato derivante da alcuni controlli effettuati immediatamente dopo il parto, finalizzati a valutare l'adattamento del neonato alla vita extrauterina, ovvero la vitalità e l'efficienza delle funzioni vitali primarie. Si basa su cinque parametri di base (frequenza cardiaca, respirazione, tono muscolare, riflessi, colore della pelle) ai quali si assegna un punteggio da 0 a 2. Il valore massimo dell'indice è quindi 10.

Potenziale sottoutilizzo degli analgesici per il dolore riconosciuto in soggetti affetti da demenza residenti nelle case di riposo

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

L'espressione del dolore può risultare modificata nei soggetti affetti da demenza. Il tasso di mancato riconoscimento del dolore in questi pazienti può essere esacerbato dalle limitazioni nella capacità di comunicare associate alla patologia, e questo è all'origine del sottotrattamento del dolore in questa popolazione. Sebbene gli analgesici siano considerati i farmaci di prima linea nel trattamento del dolore nei pazienti anziani, l'impatto della demenza sulla prescrizione di questi farmaci, quando il dolore è una condizione riconosciuta, non è stato ampiamente valutato.

L'obiettivo di questo studio è stato di determinare se la demenza e l'assenza del riconoscimento del dolore nelle cartelle cliniche dei pazienti, ha ridotto la probabilità dell'uso di analgesici in un ampio campione di residenti nelle case di riposo (Nursing Home, NH).

Per questo studio cross-sectional, sono stati utilizzati i dati provenienti dallo studio IQUARE (J Nutr Health Aging 2013;17:173-8), disegnato per migliorare gli indicatori di qualità nelle NH e

svoltosi nel sud ovest della Francia. Le NH coinvolte nello studio sono state assegnate ad uno dei seguenti 2 gruppi: 1- intervento di audit e feedback sugli indicatori di qualità in associazione alla collaborazione tra la geriatria e lo staff della NH, o 2- solo audit e feedback. Un totale di 6275 soggetti provenienti da 175 NH hanno partecipato allo studio IQUARE. I partecipanti avevano un'età media di 86 anni ($\pm 8,2$ anni) ed erano per la maggior parte donne (73,7%). I dati per lo studio IQUARE sono stati ricavati da 2 differenti questionari, completati online dallo staff delle NH: un questionario riguardava la struttura dell'NH e l'organizzazione interna (completato dallo staff amministrativo delle NH); l'altro questionario registrava informazioni sullo stato di salute dei residenti (completato dallo staff medico delle NH). Riguardo ai farmaci, lo staff NH inviava al team di ricerca di IQUARE tutte le prescrizioni farmacologiche relative ai farmaci assunti dai partecipanti durante la settimana del periodo di studio. Ciascun farmaco è stato codificato utilizzando la classificazione Anatomical Therapeutic Chemical (ATC): l'uso di analgesici (codice ATC N02) costituiva la variabile dipendente per lo studio. Sono state valutate anche le prescrizioni dei farmaci potenzialmente utilizzati per il trattamento del dolore: FANS (codice ATC M01A), antidepressivi (codice ATC N06A), ansiolitici (codice ATC N05B), ipnotici/sedativi (codice ATC N05C), anticonvulsivanti (codice ATC N03) e antipsicotici (codice ATC N05A). I partecipanti che avevano assunto 1 o più analgesici durante la settimana erano inclusi nello studio. Le variabili indipendenti di interesse erano la demenza ed i registri clinici di valutazione del dolore. Lo staff medico delle NH classificava i partecipanti come pazienti affetti da demenza o soggetti senza demenza. I primi erano formati da 2 categorie di individui: soggetti con diagnosi formale di demenza (riportata nella cartella clinica dei residenti) e quelli con diagnosi non formale di demenza ma per la quale lo staff medico di NH ha valutato soggettivamente, in base alla loro conoscenza circa il residente (La domanda utilizzata per definire questa categoria di pazienti era: "Credi che questo paziente sia affetto da demenza?"). Il gruppo dei pazienti senza demenza era costituito da residenti con diagnosi di demenza non formale registrata nella cartella clinica e che non erano stati valutati come affetti da demenza dallo staff medico della NH. I partecipanti sono stati inoltre codificati dallo staff medico delle NH per la presenza o assenza di dolore sulla base dello stato di dolore del paziente negli ultimi 30 giorni. Il disturbo del dolore è stato misurato in base alla risposta (sì o no) dello staff medico delle NH sulla seguente domanda: "Il paziente si lamenta attualmente per il dolore?" Le variabili demografiche e cliniche sono state ottenute dalle cartelle cliniche dei pazienti (escluso per i farmaci) e sono state registrate dallo staff medico delle NH; le informazioni sulle prescrizioni farmacologiche sono state inviate ai ricercatori dello studio, solo se i farmaci erano stati assunti nella settimana. Le variabili associate ai partecipanti erano: età (anni), sesso, invalidità nelle attività quotidiane (scala 6-item con punteggio da 6 a 18 – punteggio più elevato corrispondeva ad invalidità maggiore), il numero di ospedalizzazioni negli ultimi 12 mesi, cancro, infarto del miocardio, ulcera peptica, depressione, numero di patologie (patologie vascolari periferiche, insufficienza cardiaca congestizia, ictus, malattia polmonare cronica, ipertensione, emiplegia, sindrome da immunodeficienza acquisita, patologia epatica lieve, patologia epatica di grado moderato/grave, malattia del tessuto connettivo, insufficienza renale di grado moderato/grave, epilessia, disturbo psichiatrico [differente da depressione]diabete),]ulcere da decubito, uso di antipsicotici, antidepressivi, ansiolitici, ipnotici/sedativi, anticonvulsivanti, FANS, numero di farmaci (differenti da quelli già riportati), sintomi neuropsichiatrici di demenza (comportamento delirante, agitato e aggressivo) e risiedente nell'unità speciale delle NH. Le variabili correlate alle NH sono state riportate dallo staff amministrativo delle NH ed erano: il tipo di proprietà della NH (pubblica, privata no profit o privata con profit), l'equivalente tempo pieno - full-time equivalent (FTE) per infermiere per 100 posti letto, l'FTE per l'assistente degli infermieri per 100 posti letto e FTE per il medico coordinatore delle NH per 100 posti letto.

Un totale di 2936 (46,8%) partecipanti ha assunto farmaci analgesici. La prevalenza per categorie di analgesici era 11,4% (n=716) per gli oppioidi (codice ATC N02A) e 39,2% (n=2458) per paracetamolo (codice ATC N02BE01). I soggetti con indicazione d'uso di analgesici inappropriata/potenzialmente inappropriata erano 170. Riguardo l'associazione tra demenza e dolore, dopo aggiustamento per confronti multipli, i pazienti affetti da demenza (n=3349) assumevano meno frequentemente analgesici (42,3%, $p < 0.$), FANS (2%, $p < 0.001$), ipnotici/sedativi (24,9%, $p < 0,001$) ed anticonvulsivanti (13,3%, $p = 0.001$) in confronto ai pazienti non affetti da demenza (n=2926) che assumevano rispettivamente il 52%, 3,9%, 30,3% e 16,3% dei farmaci considerati. La regressione logistica binaria ha

dimostrato che i pazienti con demenza (Odds Ratio (OR) 0,75; 95% IC 0,66-0,85) e quei soggetti che non avevano una valutazione di dolore nelle cartelle cliniche (OR 0,64; 95% IC 0,53-0,79) avevano probabilità significativamente inferiori di assumere analgesici. I risultati non variavano anche dopo aver effettuato un'analisi di sensibilità.

Questo studio ha dimostrato che la demenza rappresenta uno dei maggiori ostacoli all'uso di analgesici nelle NH, anche quando il dolore è una condizione riconosciuta in questi pazienti. La mancanza della valutazione di dolore nelle cartelle cliniche è associata ad un minor consumo di analgesici. I risultati suggeriscono che i pazienti con demenza sono probabilmente sottotrattati per dolore riconosciuto. Questo studio è uno dei primi a dimostrare che la demenza è associata ad un sottoutilizzo dei farmaci analgesici e che i residenti delle NH che presentano dolore, non vengono regolarmente valutati per tale condizione. I principali punti di forza di questa analisi sono: 1- la valutazione del dolore in questo tipo di pazienti, che rappresenta un problema complesso e attuale; 2- il campione numeroso di soggetti istituzionalizzati in una popolazione solitamente sottostudiata; 3- le informazioni dettagliate riguardo i farmaci assunti dai pazienti che ha permesso l'aggiustamento dell'analisi per potenziali fattori di confondimento; 4- i risultati rimasti invariati, dopo aver condotto un'analisi di sensibilità.

I limiti dell'analisi sono: 1- l'analisi è basata su dati trasversali; 2- la mancanza della valutazione della gravità del dolore e della demenza; 3- le informazioni auto-riportate dal personale medico delle NH relative alla variabile "dolore riconosciuto" che potrebbero aver ridotto l'accuratezza dei dati; 4- l'analisi non è stata aggiustata per potenziali trattamenti non farmacologici del dolore. Inoltre, non sono state ricavate informazioni sulla prevalenza di alcune condizioni dolorose importanti negli anziani come osteoartrite e altre patologie muscoloscheletriche, che fornirebbero un quadro più completo sulla prevalenza del dolore.

I risultati di questo studio suggeriscono la necessità di ulteriori studi utili per la valutazione del dolore nelle NH, in particolare nei pazienti affetti da demenza, tenendo in considerazione anche le co-morbidità ed i trattamenti concomitanti.

Parole chiave: demenza, terapia antidolorifica, case di riposo

Riferimenti bibliografici

Barreto P de Souto et al. Potential underuse of analgesics for recognized pain in nursing home residents with dementia: A cross-sectional study. Pain 2013; 154: 2427-31.

I nuovi trattamenti per l'asma severo e resistente: verso la terapia personalizzata A cura del Dott. Gianluca Miglio

Negli ultimi 20 anni, le associazioni tra broncodilatatori, un Long-Acting Beta-adrenergic Agonist (LABA) e glucocorticoidi (GC) antinfiammatori per via inalatoria sono diventate il trattamento fondamentale dell'asma. Le linee guida della Global Initiative for Asthma (GINA)^a, collocano l'associazione allo step 3 per il mantenimento del controllo della malattia. Allo step 4, in caso di scarso controllo nonostante l'impiego di LABA+GC per via inalatoria, configurano l'aggiunta di altri trattamenti, come la teofillina a lento rilascio e gli inibitori dei leucotrieni; allo step 5 (asma più severo) l'aggiunta di un trattamento orale con GC. Negli ultimi 5 anni, per trattare i casi di asma più severo, è stato inoltre introdotto l'omalizumab (vedi dopo).

Nonostante i progressi fatti, rimane l'esigenza di nuove terapie, dato che il 5-10% dei pazienti asmatici è refrattario ai trattamenti disponibili: pazienti con asma refrattario-resistente.

Questa revisione esamina i nuovi trattamenti, quelli potenzialmente emergenti, i progressi nella fenotipizzazione dell'asma e alcune delle sfide più prossime sia per la fenotipizzazione sia per l'identificazione dei nuovi trattamenti.

I nuovi broncodilatatori

Gli agonisti β_2 -adrenergici sviluppati (o in sviluppo) consentono la singola assunzione giornaliera in associazione a GC per via inalatoria. Questi trattamenti nascono dall'intenzione di semplificare la gestione dell'asma e di migliorare la compliance al trattamento. Gli agonisti β_2 -

adrenergici once-daily comprendono l'indacaterolo, il carmoterolo, il milveterolo, il vilanterolo e l'olodaterolo. Il tiotropio bromuro, antagonista muscarinico long-acting, è un broncodilatatore impiegato dai pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva; di recente sono stati condotti trial che hanno coinvolto pazienti asmatici. In pazienti con asma moderato-severo che non riescono a controllare la malattia con dosi moderate-alte di GC per via inalatoria con o senza agonisti β_2 -adrenergici, il tiotropio bromuro migliora la funzione polmonare e i sintomi. L'aggiunta di questo farmaco alla terapia con alte dosi di GC inalatori e LABA migliora la forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), diminuisce l'impiego al bisogno di agonisti β_2 -adrenergici short-acting e, in misura modesta, il rischio di severe esacerbazioni. Queste evidenze hanno costituito il fondamento per lo sviluppo delle associazioni GC per via inalatoria+LABA+long-acting muscarinic antagonist (LAMA), LABA+LAMA e GC per via inalatoria+LAMA. Le associazioni a tre componenti in un unico inalatore potrebbero diventare il trattamento standard per l'asma severo al quale aggiungere nuovi farmaci.

Gli anticorpi monoclonali anti-IgE

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega il recettore ad alta affinità per le IgE presente su mastociti, basofili e cellule dendritiche. Il suo impiego si accompagna a diminuzione delle IgE circolanti, a cui consegue un minor rilascio di mediatori dai mastociti e dai basofili venuti in contatto con gli allergeni. Inoltre, l'omalizumab potrebbe esercitare effetti anti-rimodellamento delle vie aeree, diminuendo lo spessore della membrana basale. In pazienti con asma allergico severo, persistente e non adeguatamente controllato, diminuisce in misura significativa la frequenza delle severe esacerbazioni e il ricorso a interventi d'emergenza, migliora la qualità di vita e il controllo dei sintomi. I pazienti candidabili al trattamento devono essere sottoposti a un periodo di osservazione di 4 mesi per valutare la risposta terapeutica, prima di decidere di proseguire il trattamento. L'omalizumab è destinato a pazienti di età ≥ 6 anni con concentrazione sierica di IgE <1000 IU/L. I risultati di analisi retrospettive hanno dimostrato che i pazienti con valori elevati dei tre biomarker di attivazione delle cellule T helper (Th)2 – ossido nitrico nell'aria espirata, eosinofili nel sangue periferico e periostina sierica – possono ottenere i migliori risultati in termini di diminuzione del numero di esacerbazioni in risposta all'omalizumab. I risultati di un piccolo studio che ha coinvolto pazienti con asma non allergico hanno indicato che l'omalizumab potrebbe esercitare effetti benefici anche in termini di miglioramento del FEV₁. Pertanto, il livello delle IgE potrebbe non essere il miglior biomarker di risposta; altri associati alla infiammazione eosinofila potrebbero essere migliori alternative.

Le terapie anti-interleuchina 4

L'IL-4 è una citochina Th2 che riveste un ruolo importante nella risposta allergica infiammatoria nelle vie aeree attraverso l'attivazione delle cellule Th2, lo switching verso la sintesi di IgE delle cellule B e il reclutamento dei mastociti. L'IL-4 lega il recettore dell'IL-4 (IL-4R) attraverso due tipi di recettori, tipo I e tipo II. Il recettore di tipo I lega solo l'IL-4, mentre il recettore di tipo II lega sia l'IL-4 sia l'IL-13. Al blocco del recettore tipo II, presente su un ampio insieme di cellule, consegue l'inibizione degli effetti mediati sia dall'IL-4 sia dall'IL-13. Uno studio sul pascolizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IL-4, che ha coinvolto pazienti asmatici steroidi-naive è stato interrotto prematuramente per assenza di evidenza di beneficio clinico. Nonostante le promettenti osservazioni negli studi iniziali sul recettore dell'IL-4 ricombinante nel trattamento dell'asma moderato e persistente, i trial clinici non hanno dimostrato alcun beneficio in pazienti con asma modesto. In uno studio il pitrakinra, una variante dell'IL-4 che lega l'IL-4R e che blocca gli effetti esercitati sia dall'IL-4 sia dall'IL-13, ha diminuito la fase tardiva della risposta all'allergene nell'asma modesto. In un altro studio lo stesso farmaco, somministrato a pazienti con asma non adeguatamente controllato con i GC per via inalatoria, non ha dimostrato alcun beneficio; tuttavia una sotto-analisi dei pazienti con asma eosinofilo ha dimostrato una diminuzione significativa del numero delle esacerbazioni asmatiche alle dosi più alte di pitrakinra. In uno studio di Fase 2, randomizzato, contro placebo e in doppio cieco, l'AMG 317, un anticorpo monoclonale umano diretto all'IL-4R che blocca sia la via dell'IL-4 sia quella dell'IL-13, non ha dimostrato di esercitare un beneficio clinico in pazienti con asma moderato-severo. In pazienti con asma moderato-severo e conta degli eosinofili aumentata, il trattamento con dupilumab, un anticorpo monoclonale umano diretto all'IL-4R, è stato associato a diminuita frequenza delle esacerbazioni alla sospensione dei GC per via inalatoria. È stato inoltre dimostrata una diminuzione della

concentrazione sierica della CCL26 (eotassina 3), della CCL17, delle IgE e delle concentrazioni di ossido nitrico nell'aria espirata, a suggerire la soppressione dei marker dei Th2. Le evidenze raccolte in questi studi dimostrano che questi nuovi trattamenti potrebbero essere impiegati in sostituzione ai trattamenti di associazione tra GC per via inalatoria+LABA, consentendo di ottenere un miglior controllo dell'asma.

Gli anticorpi anti-interleuchina 5

L'IL-5 è una citochina Th2 essenziale per la differenziazione terminale, la maturazione e la sopravvivenza degli eosinofili. L'anticorpo anti-IL-5 mepolizumab non ha esercitato effetti benefici in pazienti non selezionati con asma moderato. Tuttavia, in pazienti con asma severo ed eosinofilia persistente nell'espettorato, due anticorpi anti-IL-5, il mepolizumab e il reslizumab, hanno diminuito le esacerbazioni e l'impiego di GC per via orale e migliorato i sintomi e la funzione polmonare. In un ampio studio che ha coinvolto pazienti adulti e adolescenti, il trattamento con mepolizumab ha dimostrato la sua efficacia nel diminuire la frequenza delle esacerbazioni; tuttavia non ha migliorato il FEV₁ e la qualità della vita. Pertanto, il mepolizumab dovrebbe essere una proposta per i pazienti con asma severo con evidenza di infiammazione eosinofila e storia di ricorrenti esacerbazioni. MEDI-563 è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il recettore dell'IL-5 (IL-5R_α), che ha dimostrato di diminuire in modo dose-dipendente gli eosinofili circolanti attraverso un meccanismo di citotossicità anticorpo-mediata. Uno studio di Fase 2 che ha valutato l'effetto di MEDI-563 sulla frequenza delle esacerbazioni in pazienti che richiedevano visite al pronto soccorso per il trattamento delle esacerbazioni acute è stato completato nel maggio del 2011; non sono stati ancora pubblicati i risultati.

Gli anticorpi anti-interleuchina 9

L'IL-9 è stata collegata alla iperresponsività delle vie aeree, all'infiammazione eosinofila e linfocitica; l'iperplasia dei mastociti e le cellule immunoreattive per l'IL-9 sono aumentate nell'asma. In uno studio di Fase 2, MEDI-528, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IL-9, è stato ben tollerato e, in confronto al placebo, ha diminuito (in misura non significativa) la frequenza delle esacerbazioni nel gruppo di pazienti con asma modesto-moderato.

Gli anticorpi anti-interleuchina-13

L'IL-13, assieme all'IL-4, regola la sintesi di IgE e svolge un ruolo importante nell'iperplasia della mucosa e nella regolazione della responsività delle vie aeree. L'IL-13, inoltre, può indurre l'insensibilità ai GC. Il lebrikizumab, un anticorpo diretto all'IL-13, migliora il FEV₁ in pazienti adulti con asma moderato-severo, ma non influenza le esacerbazioni o i sintomi dell'asma. Gli effetti benefici sono stati descritti in pazienti con biomarker di attivazione delle cellule Th2 aumentati. Un altro anticorpo anti-IL-13, il tralokinumab, non ha migliorato i sintomi ma ha prodotto un aumento non significativo del FEV₁, se confrontato al placebo, con i più ampi effetti sul FEV₁ descritti nei pazienti con IL-13 rilevabile nell'espettorato.

Gli antagonisti del chemoattractant homologous receptor expressed on T-helper-2 cell (CRTh2)

Il CRTh2, o recettore DP₂, è un recettore appartenente alla superfamiglia dei recettori di membrana accoppiati a proteine G. È espresso sulle cellule Th2 e sugli eosinofili ed è attivato dalla prostaglandina (PG)D₂. L'attivazione del CRTh2 espresso su queste cellule determina la loro chemiotassi. Pertanto, il suo blocco potrebbe esercitare effetti benefici nell'asma e antagonisti sono stati sviluppati a tale scopo. In pazienti con asma moderato e persistente, che non stavano assumendo GC per via inalatoria, un antagonista CRTh2, l'OC000459, ha migliorato il FEV₁, i punteggi della qualità della vita correlati all'asma e i sintomi notturni, senza influenzare la conta degli eosinofili nell'espettorato. In un altro studio sul CRTh2-antagonista AMG 853 come trattamento add-on ai GC per via inalatoria, non è stato rilevato alcun beneficio sui sintomi dell'asma o sulla funzione polmonare, in pazienti con asma moderato-severo non adeguatamente controllato.

Gli inibitori delle tirosin-chinasi

In confronto al placebo, il masitinib, un farmaco che inibisce lo stem cell factor receptor (c-kit) e il platelet-derived growth factor tyrosine kinase, ha migliorato il controllo dell'asma negli

adulti, e ha consentito di diminuire la dose di GC per via orale; tuttavia non è stato descritto alcun effetto sulla funzione polmonare.

Gli anticorpi anti-CD25

Il daclizumab, un anticorpo (IgG1) monoclonale umanizzato che specificatamente lega la subunità (Tac, CD25) del recettore ad alta affinità dell'IL-2 dei linfociti attivati, inibisce l'attività biologica e il legame con l'IL-2 e migliora il FEV₁ e il controllo dell'asma in pazienti adulti con asma moderato-severo e inadeguato controllo nonostante l'impiego di GC per via inalatoria.

Gli antagonisti di CXCR2

Specialmente nell'asma, la CRCL8 (IL-8) potrebbe essere una chemochina che svolge un ruolo importante nell'attivazione e nella chemoattrazione dei granulociti neutrofili, attraverso l'attivazione del recettore CXCR2. L'antagonista SCH527123 diminuisce la neutrofilia delle vie aeree indotta dall'ozono, misurata in campioni di espettorato ottenuti da pazienti non asmatici. Il trattamento con SCH527123, inoltre, diminuisce la neutrofilia nell'espettorato in pazienti con asma severo ed è stato associato a una modesta diminuzione delle esacerbazioni, ma senza un miglioramento del controllo dell'asma.

Gli anticorpi anti-TNF

Il TNF è una citochina Th1 proinfiammatoria che induce infiammazione e iperresponsività delle vie aeree, ipersecrezione mucosa e attivazione dei macrofagi. Il golimumab, un anticorpo TNF, è risultato inefficace in uno studio su pazienti adulti con asma severo, persistente e non controllato, ma i dati analizzati post-hoc hanno suggerito che, in confronto a quelli nel gruppo placebo, i pazienti con risposta ai broncodilatatori >12% sono stati a minor rischio di esacerbazione dell'asma mentre stavano assumendo il golimumab. Il farmaco si caratterizza per gli effetti avversi seri, compreso l'aumento della prevalenza di infezioni.

I trattamenti con gli antibiotici della classe dei macrolidi

I macrolidi sono stati impiegati nel trattamento dell'asma associato a infezioni da *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*. L'impiego di roxitromicina da parte di pazienti con asma ed evidenza sierologica di infezione da *C. pneumoniae* non ha migliorato il controllo dell'asma. Tuttavia, in un altro studio sulla claritromicina è stato rilevato un miglioramento della FEV₁, ma solo in pazienti con evidenza di infezione (PCR positiva) da *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae*. In studi che hanno arruolato pazienti pediatrici e adulti, rispettivamente, l'azitromicina e la claritromicina non hanno esercitato alcun effetto sul controllo dell'asma. La claritromicina impiegata come trattamento add-on ai GC per via inalatoria in pazienti con asma severo ha diminuito la densità di granulociti neutrofili e la concentrazione di IL-8 nell'espettorato, in parallelo a un miglioramento delle misure della qualità della vita, ma senza cambiamenti del FEV₁. Tuttavia, in uno studio che ha arruolato pazienti con asma persistente moderato-severo e controllo subottimale attraverso basse dosi di GC per via inalatoria, l'aggiunta della claritromicina non ha migliorato il controllo dell'asma, nonostante il miglioramento della iperresponsività bronchiale. L'impiego dell'azitromicina, invece che del placebo, in una coorte di pazienti con asma severo non-eosinofilo e predisposizione alle esacerbazioni è stato associato a una frequenza significativamente più bassa di esacerbazioni severe e di infezioni delle basse vie aeree richiedenti trattamenti con antibiotici. Questo effetto non è stato rilevato quando l'intera corte è stata esaminata, nonostante l'azitromicina abbia significativamente migliorato il punteggio complessivo dell'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)^b. Queste evidenze suggeriscono che l'azitromicina possa esercitare effetti benefici in pazienti con asma severo non-eosinofilo. I macrolidi sono anche stati valutati come trattamento aggiuntivo a quello con broncodilatatori e GC in pazienti con esacerbazioni acute dell'asma. Un trattamento di 10 giorni con telitromicina, invece che con placebo, ha migliorato i punteggi dei sintomi dell'asma e ha aumentato il numero di giorni liberi da sintomi, assieme a un ampio miglioramento della FEV₁ al giorno 10. Rimane non chiaro se esistano tipi diversi di esacerbazione e pertanto differenti profili di risposta agli antibiotici macrolidi in termini di fattori causali e risposta infiammatoria. Le ricerche condotte hanno identificato batteri nelle basse vie aeree e hanno messo in evidenza che i pazienti con asma continuo hanno un'eterogeneità marcatamente aumentata e un carico microbico maggiore dei controlli sani. Altre evidenze hanno rivelato che la fagocitosi di batteri e di cellule apoptotiche da parte dei

macrofagi potrebbe essere compromessa nei pazienti asmatici. Deve essere determinata l'importanza di queste scoperte in relazione ai trattamenti con gli antibiotici.

Strategie attuali e future dell'asma: verso la terapia personalizzata

È oggi chiaro che il sostantivo asma identifica un insieme di fenotipi, probabilmente mediati da meccanismi e processi differenti. Una hierarchical cluster analysis ha consentito di distinguere pazienti con funzione polmonare preservata e modesta attività di malattia, coloro con esordio precoce di malattia e background di atopia e pazienti con malattia più severa, esordio in età adulta e malattia attiva. Inoltre, sono stati descritti nuovi gruppi clinici, ad es. pazienti obesi con scarso controllo e obesi con buon controllo. In questi gruppi sono state descritte differenze legate all'età all'esordio di malattia, all'entità dei sintomi e del controllo dell'asma, alla concentrazione di ossido nitrico nell'aria espirata e alla iperresponsività delle vie aeree. La ricerca sull'asma severo ha consentito di individuare caratteristiche fisiopatologiche che potrebbero divenire parte di specifici fenotipi (panel). La disponibilità di dati biologici di tipo high-throughput (ad es., di genomica, epigenomica, proteomica, metabolomica) e dei concetti e metodi della system biology potranno migliorare la nostra conoscenza delle reti biologiche di regolazione, composte da proteine, RNA e metaboliti. I meccanismi fisiopatologici che sottendono l'asma sono e dovranno ulteriormente essere concepiti come integrazione di differenti componenti molecolari e cellulari costituenti una complessa e dinamica rete di interazioni. L'aggiunta delle conoscenze sui meccanismi fisiopatologici alla caratterizzazione fenotipica è il fondamento della endotipizzazione dei pazienti. La capacità di endotipizzare i pazienti con asma severo consentirà di arrivare a un impiego ancora più razionale e preciso dei nuovi trattamenti nei singoli pazienti: il primo passo verso la medicina personalizzata. Infatti, l'idea del "trattamento adatto a tutti" è applicabile ai pazienti al primo episodio, ma non a quelli con asma severo. L'efficacia dei nuovi trattamenti in parte dipenderà dalla precisione dei metodi di endotipizzazione dei pazienti.

I concetti chiave riportati in questa revisione sono:

1. Le linee guida per il trattamento dell'asma enfatizzano l'impiego di trattamenti di combinazione tra GC per via inalatoria e LABA, con l'impiego di trattamenti aggiuntivi (ad es., GC per via orale) in caso di asma più severo.
2. L'asma è una malattia eterogenea con fenotipi distinti. Le specifiche caratteristiche dell'asma severo comprendono l'ostruzione cronica delle vie aeree, l'asma eosinofilico, e l'asma neutrofilico, l'insensibilità ai GC e le ricorrenti esacerbazioni.
3. È improbabile che i trattamenti specifici dell'asma siano di beneficio per tutti i pazienti asmatici, mentre è verosimile che essi siano utili in specifici fenotipi. Dovrebbero essere identificati e adottati biomarker predittivi di risposta.
4. I trattamenti anti-IgE con omalizumab sono stati introdotti per l'asma allergico severo ed è emerso che la concentrazione di ossido nitrico nell'aria espirata, la conta degli eosinofili nel sangue periferico e le concentrazioni di periostina sono associate alla risposta terapeutica.
5. Il trattamento con anticorpi anti-IL-5 è efficace nel diminuire le frequenze delle esacerbazioni in pazienti con eosinofilia dell'espettorato e in trattamento con alte dosi di GC.
6. Il blocco dell'IL-13 con anticorpi anti-IL-13 è associato a miglioramenti del FEV₁ in pazienti asmatici con alti livelli di biomarker di attivazione delle cellule Th2.
7. Sono necessari bersagli per il trattamento dell'asma neutrofilico e dell'insensibilità ai GC.
8. L'endotipizzazione dei pazienti con asma severo su base fisiopatologica, consentirà di arrivare a un modo più razionale e preciso di offrire ai singoli pazienti i trattamenti, il primo step della medicina personalizzata.

Parole chiave: asma, trattamenti attuali e nuovi, revisione.

Conflitto d'interesse: l'autore dichiara di aver ricevuto onorari o finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med* 2013; 1:639–52.

Note

^aLe linee guida GINA sono reperibili a sito <http://www.ginasthma.org/documents/1/Pocket-Guide-for-Asthma-Management-and-Prevention>.

^bÈ uno strumento per valutare la qualità della vita correlata allo stato di salute che tiene conto dell'impatto emozionale e fisico della malattia. Si compone di 32 item per 4 domini: sintomi (11 item), limiti dell'attività (12 item, 5 individualizzati), funzione emotiva (5 item) e esposizione ambientale (4 item). I punteggi sono compresi tra 1 e 7, con punteggi maggiori a indicare una migliore qualità della vita.

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 Serena Bodei (Università Brescia) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

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

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DI SCLAMER – Leggere attentamente

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

RI CEZIONE NEWSLETTER

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