



Newsletter numero 183 del 15.02.2016

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

- Sicurezza ed efficacia della somministrazione di zonisamide in pazienti epilettici: studio di sorveglianza post-marketing
- Belatacept nel trapianto di rene: outcome a lungo termine
- Efficacia e sicurezza del crizotinib vs chemioterapia a base di derivati del platino nel trattamento del carcinoma polmonare avanzato con mutazione del gene della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)
- Gastroenteriti da Rotavirus: l’impatto delle ospedalizzazioni pediatriche nella Regione Lombardia prima del programma di immunizzazione
- Valutazione del profilo di efficacia e sicurezza di aflibercept, ranibizumab e bevacizumab in pazienti con edema maculare diabetico: risultati di uno studio clinico randomizzato
- Valutazione dell’incidenza di epatotossicità nei consumatori di prodotti erboristici – Un’indagine del Berlin case-control surveillance study
- Lo switching tra le epoetine: una pratica a supporto dell’uso dei farmaci biosimili

Sicurezza ed efficacia della somministrazione di zonisamide in pazienti epilettici: studio di sorveglianza post-marketing*A cura del Dott. Fausto Chiazza*

La zonisamide (ZNS) è un farmaco antiepilettico di seconda generazione.

La ZNS mostra un profilo di tollerabilità relativamente favorevole e la sua efficacia e sicurezza sono state dimostrate in svariati studi clinici. In Corea, anche se il farmaco è stato ampiamente utilizzato per il trattamento dell'epilessia, non è stata effettuata una sorveglianza *post-marketing* sistematica. Inoltre, gli studi clinici precedenti sono stati effettuati in condizioni limitate con un piccolo campione di non più di 200 soggetti, suggerendo una mancanza di informazioni di sicurezza raccolte in ambito clinico sufficienti.

L'obiettivo primario di questo studio è stato quello di indagare e raccogliere informazioni su eventi avversi attesi ed inattesi riguardo la zonisamide in ambito clinico. L'obiettivo secondario è stato quello di valutare la tollerabilità e l'efficacia del trattamento con zonisamide in pazienti con epilessia.

Lo studio è stato condotto in pazienti trattati con ZNS con indicazione di epilessia i tra il maggio 2011 e l'agosto 2013. I criteri di esclusione sono stati reazioni di ipersensibilità al farmaco in studio o problemi ereditari, come ad esempio intolleranza al galattosio, deficit di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio.

I pazienti, che avevano ricevuto almeno una dose di ZNS, sono stati tenuti in osservazione per almeno 12 settimane dopo il trattamento.

Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare la sicurezza della ZNS raccogliendo informazioni riguardo eventi avversi inattesi in pazienti con epilessia.

Sono stati considerati eventi avversi gravi la morte, il rischio per la vita, il ricovero in ospedale o il prolungamento di un ricovero in ospedale causando danni persistenti, disabilità o incapacità persistente o significativa, e anomalie congenite.

La relazione causale tra eventi avversi e il trattamento con ZNS è stata considerata sicura (un evento clinico che si è verificato in un rapporto di tempo plausibile con la somministrazione del farmaco, che non può essere spiegato con altri farmaci, prodotti chimici o malattie concomitanti), probabile (un evento clinico con un sequenza di tempo ragionevole con la somministrazione del farmaco, difficilmente attribuibile ad altri farmaci o malattie concomitanti), possibile (un evento clinico con una sequenza di tempo ragionevole con la somministrazione del farmaco, ma che potrebbe anche essere spiegato con altri farmaci, prodotti chimici, o malattie concomitanti), improbabile (un evento clinico con una relazione temporale con la somministrazione del farmaco che rende una relazione causale improbabile, e in cui altri farmaci, sostanze chimiche, o patologie forniscono spiegazioni plausibili), non classificabile (un evento clinico per cui per una corretta valutazione sono necessari più dati o dati aggiuntivi sono in esame), e inqualificabile (un evento clinico non valutabile / che non può essere giudicato in quanto le informazioni sono insufficienti o contraddittorie, e che non possono essere integrate o verificate).

L'aumento della tollerabilità del paziente e la valutazione globale sono state misurate a 12 settimane dopo la somministrazione in pazienti che avevano assunto almeno il 70% delle dosi di ZNS nell'arco di tempo in studio.

Un totale di 1.948 pazienti sono stati inclusi nello studio e hanno ricevuto una prescrizione di ZNS almeno una volta. Tra questi, 203 pazienti sono stati esclusi dall'analisi di efficacia.

La valutazione delle caratteristiche demografiche dei pazienti che hanno partecipato a questo studio ha indicato che il 56.21% era di sesso maschile e il 43.79% era di sesso femminile.

La durata media dell'epilessia nei pazienti che hanno partecipato a questo studio era 7.96 ± 9.53 anni. Tra i 1.948 pazienti, il 69.05% (1.345 pazienti) aveva crisi epilettiche parziali, il 28.90% (563 pazienti) aveva crisi epilettiche generalizzate, e il 2,05% (40 pazienti) aveva una sindrome speciale o non classificata.

In termini di somministrazione di ZNS nei soggetti che hanno partecipato a questo studio, la dose media giornaliera era $186,72 \pm 98,68$ mg e la maggior frequenza di somministrazione al giorno è stata due volte al giorno (72.74% dei pazienti).

Eventi avversi sono stati riportati nel 3,34% (65 / 1.948 pazienti, 71 eventi) dei pazienti totali durante il periodo di studio dall'inizio della somministrazione ZNS al fine di osservazione.

Il tasso di incidenza di reazioni avverse al farmaco, eventi avversi gravi, e reazioni avverse al farmaco gravi è stata di 2,41% (47 / 1.948 pazienti, 48 eventi), 0,56% (11 / 1.948 pazienti, 12 eventi) e 0,05% (1 / 1.948 pazienti, 1 evento), rispettivamente.

Gli eventi avversi più comuni sono stati 'vertigini' a 0,62% (12 / 1.948 pazienti, 12 eventi), 'sonnolenza' a 0,26% (5 / 1.928 pazienti, 5 eventi), e 'mal di testa', 'anoressia' e 'debolezza generale', ciascuna a 0,15% (3 / 1.948 pazienti, 3 eventi).

Il tasso di incidenza di eventi avversi inattesi e reazioni avverse al farmaco inaspettate durante il periodo di studio è stato 0,72% (14 / 1.948 pazienti, 14 eventi) e 0,21 (4 / 1.948 pazienti, quattro eventi), rispettivamente.

Tra gli eventi avversi gravi e le reazioni avverse al farmaco inaspettate, ci sono state quattro morti a causa di ipoalbuminemia, sindrome da distress respiratorio acuto, sepsi, e cancro del polmone; sono state tutte valutate 'improbabili' relativamente alla correlazione con il trattamento con ZNS.

Il miglioramento nei pazienti alla 12 settimana è stato valutato come liberi da crisi, notevolmente migliorato, miglioramento, invariato e aggravato.

Nella maggior parte dei casi, la valutazione del miglioramento paziente è stata 'liberi da crisi' con il 43,29% (755 / 1.744 pazienti) dei casi, seguito da 'notevolmente migliorato' 18,41% (321 / 1.744 pazienti), 'migliorato' 21,73% (378 / 1.744 pazienti), 'invariato' 16,17% (282 / 1.744 pazienti), e 'aggravato' 0,40% (7 / 1.744 pazienti).

I pazienti con crisi generalizzata ($p < 0,001$) e in monoterapia ($p < 0,001$) hanno maggiore probabilità di esito favorevole dopo il trattamento ZNS.

Dopo 12 settimane la tollerabilità al farmaco in studio è stata valutata come eccellente, buona, moderata, negativa. I risultati hanno indicato che la maggior parte dei pazienti aveva una tollerabilità 'buona', 58,03% (1.012 / 1.744 pazienti), seguito da 'eccellente' 26,43% (461 / 1.744 pazienti), 'moderata' 15,08% (263 / 1.744 pazienti), e 'negativa' 0,46% (8 / 1.744 pazienti).

In conclusione, a seguito della somministrazione di zonisamide, si sono riscontrate 4 reazioni avverse non gravi.

Inoltre, la zonisamide è risultata ben tollerata e migliora significativamente i sintomi dell'epilessia. Pertanto, la somministrazione del farmaco in studio a pazienti epilettici con crisi parziali o generalizzate è considerata sicura ed efficace.

Parole chiave: Epilessia, Zonisamide, sorveglianza Post-marketing

Conflitto di interessi: Nessuno

Riferimenti bibliografici: Lee HJ, Son JM, Mun J, Kim DW. *Safety and Efficacy of Zonisamide in Patients with Epilepsy: A Post-Marketing Surveillance Study.* J Epilepsy Res. 2015 Dec 31;5(2):89-95.

Belatacept nel trapianto di rene: outcome a lungo termine

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il trattamento standard dei pazienti trapiantati è basato sugli inibitori della calcineurina associati ad un agente antiproliferativo ed eventualmente ai glucocorticoidi. Belatacept è una proteina di fusione formata dal frammento Fc dell'IgG1 umana e il dominio extracellulare del CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) il cui uso nella prevenzione del rigetto è stato autorizzato da FDA e EMA. Il primo studio che ha dimostrato l'efficacia del belatacept, chiamato BENEFIT, ha valutato il belatacept come trattamento di prima linea nei pazienti che hanno subito un trapianto di rene (Am J Transplant 2010; 10:535-46).

Lo studio qui riassunto valuta l'efficacia e la sicurezza fino a 7 anni post-trapianto di belatacept in un gruppo di pazienti che hanno subito il trapianto di rene. Lo studio è stato effettuato sugli stessi pazienti arruolati dallo studio BENEFIT.

Lo studio BENEFIT è stato uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in singolo cieco, a gruppi paralleli con un gruppo di controllo che effettuava un trattamento con ciclosporina. Lo studio arruolò adulti che andavano incontro ad un trapianto di rene da vivo o cadavere. I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi (rapporto 1:1:1): un trattamento con alte dosi di belatacept, un trattamento con basse dosi di belatacept e un trattamento con ciclosporina (si ramanda allo studio originale per i dettagli). Tutti i pazienti hanno ricevuto un'induzione con basiliximab, micofenolato mofetile e glucocorticoidi. Al termine dei 3 anni di studio, i pazienti potevano continuare il trattamento a cui erano stati assegnati.

End-point primario composito nello studio pubblicato nel 2010 è stata la sopravvivenza del paziente e del trapianto, la funzione renale e l'incidenza di reazioni acute a 12 mesi. Nello studio qui riportato l'end-point primario composito è stata la sopravvivenza del paziente e del trapianto valutati 7 anni (84 mesi) dopo la randomizzazione. È stata anche valutata la funzione renale (eGFR) tramite una stima basata sull'equazione "Modification of Diet in Renal Disease", la sicurezza dei trattamenti e lo sviluppo di anticorpi contro il donatore.

I pazienti sono stati randomizzati tra il 13 gennaio 2006 e il 14 giugno 2007 e 660 sono stati trattati. Nello studio qui riportato gli outcome sono stati valutati per 153 dei 219 pazienti trattati con alte dosi di belatacept, per 163 dei 226 pazienti trattati con basse dosi di belatacept e per 131 dei 215 pazienti trattati con ciclosporina. I dati sull'aderenza al trattamento sono stati raccolti fino a 36 mesi.

Sulla base delle curve Kaplan-Meier, la frequenza composita di decesso o di perdita del rene trapiantato nei pazienti trattati con alte dosi di belatacept, basse dosi di belatacept e ciclosporina sono stati, a 36 mesi, rispettivamente 7,8%, 8,0% e 11,4%; a 60 mesi (5 anni), 10,2%, 9,2% e 20,2% e a 84 mesi, 12,7%, 12,8% e 21,7%. Le differenze tra i pazienti trattati con le diverse dosi di belatacept e quelli trattati con ciclosporina è risultata significativa sia a 60 che a 84 mesi (P compresa tra 0,005 e 0,02) con un HR di circa 0,5. Detto in altri termini, i pazienti trattati con belatacept hanno avuto un rischio del 43% inferiore di morire o rigettare il trapianto.

Sulla base delle curve Kaplan-Meier, la frequenza di decesso nei pazienti trattati con alte dosi di belatacept, basse dosi di belatacept e ciclosporina sono stati, a 36 mesi, rispettivamente 4,1%, 4,5% e 6,8%; a 60 mesi, 6,6%, 5,7% e 12,7% e a 84 mesi, 9,2%, 8,2% e 14,4%. La differenza tra i pazienti trattati con le diverse dosi di belatacept e quelli trattati con ciclosporina è risultata significativa a 60 mesi (P compresa tra 0,02 e 0,049) con un HR di circa 0,5.

Sulla base delle curve Kaplan-Meier, la frequenza di perdita del rene trapiantato nei pazienti trattati con alte dosi di belatacept, basse dosi di belatacept e ciclosporina sono stati, a 36 mesi, 4,7%, 4,1% e 4,6%, rispettivamente; a 60 mesi, 4,7%, 4,1% e 9,8% e a 84 mesi, 4,7%, 5,4% e 9,8%. Le differenze tra i pazienti trattati con la bassa dose di belatacept e quelli trattati con ciclosporina è risultata significativa a 60 mesi (P = 0,07) con un HR di 0,49. In contrasto con questi dati, la frequenza cumulativa di rigetto acuto con prova bioptica a 84 mesi nei pazienti trattati con alte dosi di belatacept, basse dosi di belatacept e ciclosporina sono stati rispettivamente del 24,4%, 18,3% e 11,4%.

La media dell'eGFR è aumentata durante gli anni nei pazienti trattati con belatacept ed è diminuita nei pazienti trattati con ciclosporina. In particolare nei mesi 12, 36, 60 e 84 i valori medi di eGFR nei pazienti trattati con alte e basse dosi di belatacept sono state uguali a 67, 69, 70 e 70 (alte dosi) e 66, 70, 70, 72 (basse dosi) ml/minuto per 1,73 metri quadrati di superficie corporea. Negli stessi mesi i valori medi di eGFR nei pazienti trattati con ciclosporina sono state uguali a 53, 49, 47 e 45 ml/minuto per 1,73 metri quadrati di superficie corporea. La differenza nella eGFR è a favore del belatacept in modo altamente significativo (P<0,001).

La frequenza cumulativa di eventi avversi seri a 84 mesi nei pazienti trattati con alte dosi di belatacept, basse dosi di belatacept e ciclosporina è stata rispettivamente del 70,8%, 68,6% e 76,0%. Gli eventi avversi più comuni sono state le infezioni gravi in tutti i gruppi (10,6, 10,7, and 13,3 eventi per 100 persone-anno di trattamento). L'incidenza cumulativa di cancri a 84 mesi nei pazienti trattati con alte dosi di belatacept, basse dosi di belatacept e ciclosporina è stata rispettivamente del 2,1%, 1,8% e 2,6%. Tutti i casi tranne 1 di disordine linfoproliferativo susseguenti al trapianto si sono manifestati nei primi 24 mesi. Tra i pazienti EBV+ si sono manifestati 1, 2 e 1 caso di disordine linfoproliferativo tra i pazienti trattati con alte dosi di belatacept, basse dosi di belatacept e ciclosporina, rispettivamente.

La proporzione di pazienti in cui si sono sviluppati anticorpi contro il donatore nell'arco dei 7 anni è stata del 1,9%, 4,6% e 17,8% nei pazienti trattati con alte dosi di belatacept, basse dosi di belatacept e ciclosporina, rispettivamente.

I risultati di questo studio sono molto diversi da quelli ottenuti dallo studio BENEFIT-EXT, sempre dopo 7 anni dal trapianto. Infatti, in questo studio non è stato osservato un beneficio significativo nei pazienti trattati con belatacept rispetto a quelli trattati con ciclosporina. La differenza tra i due studi sono numerose. Innanzitutto, i reni trapiantati nello studio BENEFIT-EXT erano da donatore deceduto con parametri di valutazione del rene da trapiantare meno restrittivi rispetto a quelli dello studio BENEFIT. In altre parole i reni trapiantati nello studio BENEFIT erano più sani di quelli trapiantati nello studio BENEFIT-EXT. Inoltre, nello studio BENEFIT i pazienti trapiantati erano più giovani (media di 43,2 vs 56,2 anni) e lo erano anche i donatori (media di 40,2 vs 43,2 anni). Infine, nello studio BENEFIT i pazienti trapiantati erano più sani, nel senso che avevano meno comorbidità. Tutte queste differenze possono aver contribuito ad ottenere dati diversi. Comunque, è interessante notare che nello studio BENEFIT-EXT è stata dimostrata una differenza tra i gruppi relativa all'end-point cumulativo post-hoc formato da decesso, perdita del rene trapiantato e eGFR al di sotto dei 30 ml/minuto per 1,73 metri quadrati di superficie corporea. Il diminuito rischio nei pazienti trattati con belatacept è stato del 41% rispetto ai pazienti trattati con ciclosporina. Una eGFR al di sotto dei 30 ml/minuto per 1,73 metri quadrati di superficie corporea è equivalente ad una insufficienza renale cronica al quarto stadio e che potrebbe portare, in seguito ad un ulteriore progredire dell'insufficienza, alla necessità della dialisi.

Una limitazione dello studio è che viene usato come farmaco comparatore la ciclosporina e non il tacrolimus che, in questo momento, rappresenta la terapia standard. D'altra parte gli autori osservano che la sopravvivenza dei pazienti e dell'organo trapiantato è molto simile nei pazienti trattati con ciclosporina e in quelli trattati con tacrolimus.

Un'altra limitazione dello studio è che i pazienti che hanno abbandonato lo studio prematuramente sono stati inclusi nello studio fino all'ultima visita di follow-up effettuata. D'altra parte, la percentuale di pazienti rimasti all'interno dello studio è risultata alta in tutti i gruppi. Per quanto riguarda l'aderenza alle prescrizioni non è stata valutata direttamente oltre il mese 36 e potrebbe essere diversa.

In conclusione, la sopravvivenza del paziente e del rene 7 anni dopo il trapianto d'organo sono risultate migliori nei pazienti trattati con belatacept (trattamento ad alte e a basse dosi) che nei pazienti trattati con ciclosporina. Inoltre, la funzione renale è risultata meglio conservata nei pazienti trattati con belatacept.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Bristol-Myers Squibb, che ha anche disegnato lo studio, raccolto e analizzato i dati in collaborazione con gli autori. D'altra parte la Bristol-Myers Squibb non aveva vincolato gli autori a non pubblicare i dati nel caso in cui non fossero di suo gradimento. Un autore è dipendente della Bristol-Myers Squibb e un altro ha ricevuto finanziamenti da questa casa farmaceutica.

Parole chiave: belatacept, trapianto renale, BENEFIT

Riferimenti bibliografici

Vincenti F et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. N Engl J Med 2016;374:333-43.

Efficacia e sicurezza del crizotinib vs chemioterapia a base di derivati del platino nel trattamento del carcinoma polmonare avanzato con mutazione del gene della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)

A cura del Prof Domenico Motola

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione dell'ALK si manifesta tipicamente in pazienti giovani che non hanno mai fumato o con una storia di abitudine leggera al fumo di sigaretta. Questa mutazione è responsabile di effetti quali l'induzione di tumori, proliferazione

tumorale e metastasi. Dati provenienti da studi clinici hanno evidenziato che gli inibitori di questo ALK sono in grado di inibire questi effetti biologici e nel 2011 la *Food and Drug Administration* ha autorizzato il crizotinib nei pazienti ALK positivi. Successivamente, altri studi clinici in pazienti con carcinoma polmonare e mutazione ALK il crizotinib si è dimostrato superiore agli schemi terapeutici a base di derivati del platino nell'aumentare la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS).

Obiettivi

L'obiettivo dello studio è quello di analizzare retrospettivamente i dati di 19 pazienti con carcinoma polmonare con mutazione ALK e precedentemente non trattati al fine di confrontare l'efficacia e la sicurezza del crizotinib rispetto al regime terapeutico basato sui derivati del platino.

Disegno dello studio

Dal novembre 2013 al settembre 2014 sono stati arruolati 19 pazienti con le caratteristiche suesposte. I pazienti sono stati trattati con crizotinib per via orale alla dose di 250 mg per due volte al giorno per almeno un mese o almeno due cicli di un regime terapeutico a base di paclitaxel 175 mg/m² al giorno 1, vinorelbina al giorno uno e otto, gemcitabina 1250 mg/m² al giorno uno e otto ecc. Sono stati somministrati farmaci per la profilassi antiemetica. Prima della terapia sono stati acquisiti i dati ematici e di funzionalità renale, epatica e cardiaca e questi sono risultati conformi alle necessità terapeutiche. I campioni bioptici sono stati sottoposti a valutazione per individuare la mutazione genetica.

End-point

La valutazione dell'effetto delle terapie è stata eseguita mediante scala RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). La definizione di efficacia curativa comprende la risposta completa (CR), la risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) e malattia in progressione (PD). Il tasso di risposta complessivo (ORR) è la somma di CR e PR. Il tasso di controllo della patologia è la somma di CR, PR e SD. La valutazione dell'efficacia è stata eseguita dopo un mese nei pazienti trattati con crizotinib e ogni due cicli (di 21 giorni ciascuno) nei soggetti trattati con chemioterapici a base di derivati del platino.

Risultati

Sono stati valutati 19 pazienti di cui 7 trattati con crizotinib (4 maschi e 3 femmine) e 12 con vari schemi terapeutici a base di derivati del platino (6 maschi e 6 femmine). L'età media era di 52-53 anni e la maggior parte di loro si dichiarava non fumatore. Alla data del follow-up finale erano disponibili i dati di 6 pazienti nel braccio crizotinib (una SD e 5 PR) e di 12 pazienti di controllo (3 PR, 6SD e 3 PD). Nei 3 casi di progressione di malattia (PD) la malattia era progredita dopo due cicli di chemioterapia. Gli effetti indesiderati più frequenti con crizotinib sono stati i disturbi visivi e la diarrea (grado 1 e 2) mentre tra gli effetti indesiderati severi un caso di aumento delle transaminasi epatiche con valori rientrati nella norma dopo sospensione del trattamento. Nel gruppo chemioterapia si sono verificati casi di neutropenia e nausea (grado 1 e 2) e i più severi (grado 3) hanno riguardato alcuni casi di neutropenia.

Discussione

I risultati di questo studio basato su pochi casi osservati evidenzia un aumento significativo della ORR nei pazienti esposti a crizotinib rispetto al gruppo esposto a chemioterapia tradizionale. Tale risultato è stato leggermente inferiore ad altri studi sul crizotinib in prima linea e di poco superiore a studi clinici in cui il farmaco è stato utilizzato in seconda linea. Ciò potrebbe dipendere dall'esiguo numero di pazienti osservati. Dalla fine del follow-up del presente studio, tutti i casi trattati con crizotinib continuano a ricevere il farmaco, tranne un paziente in progressione e con una PFS di 5 mesi. Il più lungo periodo di trattamento è stato di 16 mesi. Nel gruppo trattato con chemioterapia, in 10 casi su 12 è stata accertata la progressione di malattia. Per quanto riguarda la tollerabilità dei trattamenti a confronto, in entrambi i casi gli effetti indesiderati sono stati in maggioranza di grado 1 o 2, con pochi casi di effetti indesiderati severi. Non sono stati osservati casi di effetti indesiderati ad esito fatale. In ogni caso, le evidenze emerse da questo studio necessitano di ulteriori approfondimenti su un campione ben più significativo.

Conclusioni

In conclusione, il presente studio conferma i dati di efficacia promettente del crizotinib nel trattamento di prima linea dei pazienti affetti da carcinoma polmonare avanzato, portatori della mutazione a carico dell'ALK.

Parole chiave

Crizotinib, ALK, carcinoma polmonare, trattamento di prima linea, targeted therapy.

Conflitti d'interesse

Tutti gli autori dichiarano di non aver conflitti di interesse.

Note

Il farmaco crizotinib, con il nome commerciale di Xalkori®, risulta autorizzato in Europa per il trattamento di prima e seconda linea del carcinoma polmonare in fase avanzata positivo per ALK.

Riferimento bibliografico

Zhang Q, Qin N, Wang J, Lv J, Yang X, Li X, Nong J, Zhang H, Zhang X, Wu Y, Zhang S. Crizotinib versus platinum-based double-agent chemotherapy as the first line treatment in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2016 Jan;7(1):3-8. doi: 10.1111/1759-7714.12264.

Gastroenteriti da Rotavirus: l'impatto delle ospedalizzazioni pediatriche nella Regione Lombardia prima del programma di immunizzazione

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

È stato stimato che nei paesi in via di sviluppo le infezioni da Rotavirus (RV) sono causa di circa 450.000 morti l'anno nei bambini di età < 5 anni, in quelli industrializzati, tali infezioni rappresentano un problema di salute pubblica tenuto conto dell'elevata morbilità e degli elevati costi sanitari ad esse associati. La vaccinazione contro l'RV, raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è stata poi introdotta in Europa nel 2006, tuttavia, in Italia non è stata ancora inserita nel Piano Nazionale Vaccinale (NPV). A livello regionale si riscontra un'elevata eterogeneità in termini di offerta della vaccinazione anti-RV: alcune regioni infatti prevedono la compartecipazione del cittadino, in altre, invece, il vaccino è dispensato gratuitamente per alcune popolazioni a rischio. Ad oggi, l'impatto delle gastroenteriti da RV (RVGE) in Italia è stato stimato mediante l'estrazione dei codici ICD9-CM* dalla banca-dati delle Schede di Dimissione Ospedaliere (SDO). Tali dati tuttavia, non includono la realtà lombarda.

Per tale motivo, scopo di questo studio è stato valutare, nell'ambito della regione Lombardia, il reale impatto delle ospedalizzazioni per gastroenteriti da Rotavirus (RVGE) e quello potenziale della vaccinazione anti-RV su larga scala. Ulteriore obiettivo dello studio è stato analizzare le caratteristiche epidemiologiche delle RVGE, mediante l'analisi dei dati estratti dalla banca-dati regionale delle SDO riferiti agli anni dal 2005 al 2011.

A tale scopo sono stati estratti retrospettivamente i codici ICD9-CM relativi alle AGE dal database delle SDO della regione Lombardia, al fine di identificare la frequenza e le percentuali delle ospedalizzazioni per gastroenterite acuta nei bambini di età compresa tra 1 mese e 5 anni dal 2005 al 2011. I neonati al di sotto di un mese di vita non sono stati inclusi nello studio, poiché non esiste uno specifico codice che identifica le patologie prese in esame nello studio che si verificano in tale popolazione. I codici ICD9-CM includono sia diarree riconducibili a specifici agenti eziologici, siano essi di natura batterica (001-005, escludendo 003.2 e 008.0-008.5), parassitaria (006-007, escludendo 006.2-006.6) o virale (008.6 e 008.8), sia diarree eziologicamente non definite (NDGE), sia di natura infettiva che non infettiva. Sono stati estratti codici ICD9-CM specifici per la gastroenterite acuta da RV (008.61) e quelli per le NDGE (8009.0-8009.3 e 558.9). I dati estrapolati mediante l'utilizzo di tali codici sono stati poi valutati per sesso, gruppi di età (1-3, 4-6, 7-11, 12-23, 24-35, 36-47, 48-59 e 60-71 mesi di

vita) e mese di dimissione, sia in diagnosi primaria (DP) che secondaria (DS). L'analisi è stata effettuata utilizzando il test del χ^2 e sono stati considerati statisticamente significativi i valori di $p < 0.05$ (test a due code), utilizzando un intervallo di confidenza (IC) al 95%. I tassi di ospedalizzazione per AGE e RVGE sono stati calcolati come numero di ospedalizzazioni/100.000 bambini al di sotto dei 6 anni di età l'anno, sulla base delle stime della popolazione residente in Lombardia negli anni considerati per lo studio, ricavate dal sito web dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software OPENEPI, versione 3.03 up-dating 2014/09/22. I risultati di tali analisi hanno evidenziato che, dal 2005 al 2011, vi sono stati 32.944 ricoveri per gastroenteriti acute (AGE) e di queste 16.738 (50.8%) sono state diagnosticate come RVGE. Tali dati confermano che l'RV costituisce il principale agente responsabile di tale patologia. Circa i 2/3 dei casi di RVGE sono stati riportati come diagnosi primaria. In realtà, poiché le diagnosi secondarie sono relative a condizioni che possono essere già presenti al momento del ricovero o sviluppate successivamente, risulta difficile identificare la reale proporzione di RVGE nosocomiali; tale difficoltà è stata riscontrata anche per questo studio. Dei casi di gastroenterite acuta da RV identificati nel database, 10.961 (65.5%; 95% IC 64.76-66.2) sono stati riportati come diagnosi primaria (DP), mentre 5.777 (34.5%; 95% IC 33.8-35.24) come diagnosi secondaria (DS). Complessivamente il tasso annuo di ospedalizzazione per AGE è stato di 825/100.000, mentre per RVGE è stato di 419/100.000 (1 bambino su 238). È stata riscontrata inoltre una maggiore incidenza di tali patologie nel sesso maschile rispetto a quello femminile, sia relativamente ai casi di AGE sia a quelli RVGE. Infatti, delle 32.944 ospedalizzazioni per AGE riscontrate, 18.321 (55.6%; 95% IC 55.08-56.15) erano bambini di sesso maschile, mentre 14.623 (44.4%; 95% IC 43.85-44.92) di sesso femminile. Questa maggiore suscettibilità riferita al sesso maschile emerge anche dai dati relativi ai ricoveri per RVGE: delle 16.738 ospedalizzazioni totali 9.292 (55.5%; 95% IC 54.76-56.27) erano pazienti di sesso maschile e 7444 (44.6%; 95% IC 43.72-45.23) di sesso femminile ($p < 0.001$). Durante tutto il periodo considerato, è emersa una chiara distribuzione stagionale dei casi di ricovero per RVGE, concentrati maggiormente tra l'inverno e l'inizio della primavera, con un picco riscontrato nei mesi di febbraio e marzo. Inoltre, emerge che i bambini maggiormente a rischio sono quelli al di sotto dei 24 mesi. Il tasso di ospedalizzazione per RVGE mostra, infatti, un incremento tra i 12 e i 24 mesi di vita, seguito poi da un decremento. Tale andamento è giustificabile considerando che i neonati al di sotto dei 12 mesi sono più resistenti alle RVGE grazie agli anticorpi materni, d'altra parte la riduzione successiva ai 24 mesi di vita è correlata allo sviluppo di anticorpi nei bambini che hanno contratto l'infezione precedentemente. Considerando le ospedalizzazioni per RVGE 10.802 delle 16.738 (64.5%; 95% IC 63.81-65.26) riportate nel database, sono insorte entro i primi due anni di vita. In particolare, è stato riscontrato che i bambini al di sotto degli 11 mesi sviluppano più frequentemente infezioni da RV acquisite all'interno dell'ambito ospedaliero: i casi di RVGE per tale gruppo di età sono stati registrati più frequentemente in DS rispetto ai casi in DP (37.7% vs 29.1%, $p < 0.001$). Considerando il grave quadro clinico generalmente associato alle infezioni da RV nei bambini al di sotto di un anno, è ragionevole desumere che una diagnosi primaria di infezione da RV sarebbe stata registrata se presente al momento del ricovero. Inoltre, tali i casi di RVGE in diagnosi secondaria nei bambini al di sotto degli 11 mesi seguono un trend stagionale chiaramente sovrapponibile a quello delle sindromi respiratorie dovute a virus dell'influenza o al virus sinciziale respiratorio (RSV), tipiche dei mesi invernali, che frequentemente causano ospedalizzazioni tra i bambini più piccoli. Così l'evidenza di un maggiore rischio di infezioni da RV nosocomiali tra i bambini di 1-11 mesi, potrebbe essere correlato al maggiore tasso di ricoveri ospedalieri in questo gruppo di età per patologie respiratorie, così come suggerito da altri autori. Nel periodo considerato per questo studio, dai dati risulta che 4.786 delle 32.944 ospedalizzazioni per AGE (14.5%; 95% IC 14.15-14.91) risultano essere caratterizzate da eziologia non definita (NDGE). Le caratteristiche epidemiologiche tra NDGE e RVGE risultano essere molto simili tra loro, infatti si riscontra buona sovrapponibilità delle loro curve di prevalenza in rapporto alle diverse classi di età e all'andamento stagionale, anche se le NDGE mostrano un picco meno marcato nei mesi tra gennaio e marzo rispetto RVGE. Questo studio è il primo condotto nella regione Lombardia per sette stagioni consecutive, eseguito utilizzando i codici ICD9-CM. Esso evidenzia anche che la banca-dati delle SDO potrebbe essere un facile strumento utilizzabile per la stima delle ospedalizzazioni per RVGE nella popolazione generale senza costi aggiuntivi. In alcuni paesi europei dove la vaccinazione è messa in atto dal 2006, è stata dimostrata una riduzione

significativa sia delle infezioni RVGE che dei ricoveri ospedalieri. Inoltre, utilizzando modelli matematici, è stato stimato che l'introduzione della vaccinazione di massa in Italia permetterebbe un significativo risparmio dei costi sociali senza alcun carico di lavoro aggiuntivo per il servizio sanitario.

I risultati ottenuti dal database di dimissioni ospedaliere (HDD) indicano che il Rotavirus rappresenta la causa principale dei ricoveri per gastroenteriti acute nei bambini della Lombardia. Sulla base delle ospedalizzazioni registrate da gennaio 2005 a dicembre 2011 emerge che la patologia presenta un picco tra l'inverno e l'inizio della primavera, in particolare, nei mesi di febbraio e marzo. Inoltre si è osservata una maggiore incidenza nei bambini al di sotto dei 2 anni e nel sesso maschile. Le caratteristiche epidemiologiche delle RVGE sono simili a quelle delle NDGE, sia rispetto alla distribuzione nei vari gruppi di età che nei vari mesi dell'anno. Secondo i dati di tale studio, sarebbe necessaria una continua sorveglianza basata sull'utilizzo dei dati presenti nel database del SDO in modo da stabilire l'impatto dei vaccini anti-RV sull'epidemiologia delle RVGE, prima e dopo la vaccinazione di massa.

Conflitto di interesse: Gli autori non hanno alcun conflitto di interesse da dichiarare.

Note: *L' ICD-9-CM (*International Classification of Disease, 9th revision, Clinical Modification*) è un sistema di classificazione internazionale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche, orientata a classificare le informazioni in relazione alla morbosità. È correntemente utilizzato per la codifica delle informazioni cliniche contenute nella scheda di dimissione ospedaliere (SDO).

Riferimento bibliografico: Pellegrinelli L, Bubba L, Primache V, Chiaramonte I, Ruggeri FM, Fiore L, Binda S. Burden of pediatrics hospitalizations associated with Rotavirus gastroenteritis in Lombardy (Northern Italy) before immunization program. *Ann Ist Super Sanità* 2015/Vol.51, No. 4: 346-351.

Valutazione del profilo di efficacia e sicurezza di aflibercept, ranibizumab e bevacizumab in pazienti con edema maculare diabetico: risultati di uno studio clinico randomizzato

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'edema maculare diabetico (EMD), una conseguenza della retinopatia diabetica che altera la visione centrale, colpisce circa 750.000 persone negli Stati Uniti e rappresenta la causa principale di perdita della vista. Il fattore vascolare di crescita endoteliale (VEGF) è un importante mediatore della permeabilità vascolare, che risulta alterata nell'EMD. È stato dimostrato che le iniezioni intravitreali dei farmaci anti-VEGF siano superiori alla fotocoagulazione laser, il trattamento standard per l'EMD dal 1980. I tre farmaci anti-VEGF intravitreali comunemente usati (aflibercept, bevacizumab e ranibizumab) sono risultati efficaci e relativamente sicuri per il trattamento dell'EMD, anche se solo aflibercept* e ranibizumab** sono stati approvati per tale uso dalla *Food and Drug Administration* (FDA). Il bevacizumab***, che non ha invece alcuna approvazione per uso oculare, è ampiamente impiegato in maniera *off label* in fiale riconfezionate contenenti una frazione della dose sistemica usata per la terapia tumorale.

Al fine di ottenere dati comparativi di efficacia e sicurezza tra aflibercept, bevacizumab e ranibizumab, il *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) ha condotto uno studio clinico randomizzato in pazienti affetti da EMD.

Lo studio clinico randomizzato multicentrico è stato condotto in 89 sedi cliniche negli Stati Uniti. Le case farmaceutiche produttrici di aflibercept e ranibizumab hanno fornito a costo zero i suddetti farmaci, mentre il DRCR.net ha acquistato bevacizumab, che è stato frazionato da una farmacia centrale (*University of Pennsylvania Investigational Drug Service, Philadelphia*) in fiale monouso contenenti la dose comunemente impiegata nella pratica clinica. Lo studio ha

previsto l'arruolamento di pazienti con almeno 18 anni di età, con diagnosi di diabete di tipo 1 e 2, con almeno un occhio con uno *score* di migliore acuità visiva compreso tra 78 e 24 (*range* 0-100, in cui la *score* più alto indica la migliore acuità visiva) (approssimativamente 20/32 e 20/320 della scala di Snellen) e che non avevano mai ricevuto trattamenti con anti-VEGF nei precedenti 12 mesi.

I pazienti (un solo occhio per ciascun paziente) sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere iniezioni di aflibercept (2,0 mg), bevacizumab (1,25 mg) o ranibizumab (0,3 mg). Quando anche l'altro occhio ha richiesto la somministrazione di un anti-VEGF, l'agente iniettato è stato lo stesso di quello usato nell'occhio in studio [129 partecipanti nel gruppo aflibercept (58%), 122 nel gruppo bevacizumab (56%) e 121 nel gruppo ranibizumab (56%)].

L'*endpoint* primario è stato valutato ad un anno, con un *follow-up* totale di 2 anni. Durante il primo anno, le visite di *follow-up* sono state effettuate ogni 4 settimane (± 1 settimana). Al basale e ad ogni visita, è stata valutata l'acuità visiva ed è stato effettuato un esame oculare e una tomografia ottica a coerenza di fase (OCT). Un evento clinico imprevisto, indipendentemente dalla sua correlazione causale con il trattamento, è stato segnalato come un evento avverso e codificato secondo la terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Il farmaco in studio è stato iniettato al basale e poi ogni 4 settimane, tranne quando l'acuità visiva era 20/20 o migliore con uno spessore del campo visivo centrale inferiore alla soglia di eleggibilità o se non si osservava alcun miglioramento o peggioramento in risposta alle precedenti due iniezioni.

Il miglioramento è stato considerato come un incremento dello *score* dell'acuità visiva di 5 o più (approssimativamente una linea della scala Snellen) o una riduzione dello spessore del campo visivo centrale del 10% o più. Il peggioramento si aveva, invece, quando vi era una diminuzione dello *score* per l'acuità visiva di 5 o più o una riduzione dello spessore del campo visivo centrale del 10% o più. La terapia con fotocoagulazione laser era intrapresa, come da protocollo, alla 24a settimana o dopo per la persistenza dell'EMD. Inoltre, anche altri trattamenti per l'EMD erano consentiti se si osservava un fallimento terapeutico.

Per l'*endpoint* primario (variazione media dell'acuità visiva dal basale ad un anno), la grandezza del campione è stata stimata sulla base della maggiore differenza attesa tra i gruppi di 4 nello *score* dell'acuità visiva e una deviazione standard di 11,4. I dati sono stati analizzati secondo il criterio *intention-to-treat*.

Tra il 22 agosto 2012 e il 28 agosto 2013, 660 pazienti sono stati randomizzati a ricevere aflibercept (224), bevacizumab (218) o ranibizumab (218). L'età media dei partecipanti era di 61 ± 10 anni; il 47% era di sesso femminile e il 65% di origine caucasica. Il 90% dei pazienti aveva il diabete di tipo 2 e la durata media del diabete era di 17 ± 11 anni. Lo *score* medio di acuità visiva era di $64,8 \pm 11,3$ (20/50 nella scala di Snellen) e lo spessore medio del campo visivo centrale era di 412 ± 130 μm . Le caratteristiche al basale erano simili tra i tre gruppi. Ad esclusione dei pazienti deceduti, la percentuale complessiva delle visite completate ad un anno era del 96%.

Il numero medio di iniezioni intravitreali somministrate (il numero massimo possibile di iniezioni era 13) era 9 nel gruppo aflibercept, 10 nel gruppo bevacizumab e 10 nel gruppo ranibizumab ($P=0,045$). Alla fine del periodo di osservazione, era stato effettuato il 99% delle iniezioni previste da protocollo. La fotocoagulazione laser era stata eseguita almeno una volta tra la 24a e la 28a settimana in 76 dei 208 occhi trattati con aflibercept (37%), 115 dei 206 occhi trattati con bevacizumab (56%) e 95 dei 206 occhi trattati con ranibizumab (46%).

Nel 93%, 92% e 95% rispettivamente dei tre gruppi che hanno richiesto la fotocoagulazione hanno ricevuto almeno un trattamento. Quando l'acuità visiva iniziale variava tra 20/32 e 20/40, il numero medio di iniezioni era 9 in ciascun gruppo con il 36% del gruppo aflibercept, 47% del gruppo bevacizumab e 43% del gruppo ranibizumab che hanno ricevuto la terapia fotocoagulativa. Quando, invece, l'acuità visiva iniziale era 20/50 o peggiore, il numero medio di iniezioni era 10 nel gruppo aflibercept, 11 nel gruppo bevacizumab e 10 nel gruppo ranibizumab rispettivamente con il 37%, 65% e 50% degli occhi trattati che avevano ricevuto terapia fotocoagulativa.

Il miglioramento medio in termini di *score* dell'acuità visiva ad un anno era maggiore con aflibercept piuttosto che bevacizumab e ranibizumab ($13,3$ vs $9,7$ e $11,2$; $P < 0,001$ per aflibercept vs bevacizumab e $P = 0,03$ per aflibercept vs ranibizumab), ma l'effetto relativo variava in accordo all'acuità visiva iniziale. Quando lo *score* di acuità visiva iniziale era 78-69 (scala Snellen: da 20/32 a 20/40) (51% dei partecipanti), il miglioramento medio dal basale

era $8,0 \pm 7,6$ con aflibercept, $7,5 \pm 7,4$ con bevacizumab e $8,3 \pm 6,8$ con ranibizumab. Quando lo score iniziale era inferiore a 69 (scala Snellen: 20/50 o peggiore), il miglioramento medio era $18,9 \pm 11,5$ con aflibercept, $11,8 \pm 12,0$ con bevacizumab e $14,2 \pm 10,6$ con ranibizumab ($P < 0,001$ per aflibercept vs bevacizumab, $P = 0,003$ per aflibercept vs ranibizumab, e $P = 0,21$ per ranibizumab vs bevacizumab).

Tutti e tre i gruppi hanno mostrato un miglioramento dell'acuità visiva a partire dalla 4a settimana. Negli occhi con peggiore acuità visiva iniziale (score <69, equivalente a 20/50 o inferiore), la maggiore efficacia di aflibercept risultava evidente dalla 4a settimana dall'inizio del trattamento. Dopo un anno, lo spessore del campo visivo centrale è diminuito in media di $169 \pm 138 \mu\text{m}$ con aflibercept, $101 \pm 121 \mu\text{m}$ con bevacizumab, e $147 \pm 134 \mu\text{m}$ con ranibizumab; lo spessore era inferiore a $250 \mu\text{m}$ rispettivamente in 135 dei 205 occhi (66%), 74 dei 203 occhi (36%), e 116 dei 201 occhi (58%).

Relativamente agli eventi avversi oculari, episodi di endoftalmite infettiva correlati all'iniezione si sono verificati in un paziente del gruppo aflibercept, uno del gruppo ranibizumab (entrambi gli occhi non in studio) e nessuno nel gruppo bevacizumab. Durante l'anno, la percentuale di eventi avversi gravi è risultata simile tra i tre gruppi ($P = 0,40$), così come la percentuale di ospedalizzazione ($P = 0,51$). I decessi per ogni causa hanno coperto l'1% dei pazienti del gruppo aflibercept e il 2% del gruppo ranibizumab ($P = 0,72$). Le percentuali degli eventi vascolari erano rispettivamente 3%, 4% e 5% ($P = 0,56$). Nell'analisi *post hoc*, non sono state osservate differenze significative in termini di frequenza degli eventi associati alle varie classi sistemico-organiche (*System Organ Class, SOC*) secondo la terminologia MedDRA. Tuttavia, la frequenza, calcolata per l'associazione delle due SOC relative agli eventi vascolari e agli eventi cardiaci, differiva tra i vari gruppi ($P = 0,01$ escludendo gli episodi ipertensivi e $P = 0,04$ includendo gli episodi ipertensivi) con una frequenza maggiore nel gruppo ranibizumab rispetto agli altri due gruppi.

In conclusione, questo studio clinico randomizzato e comparativo ha evidenziato che il trattamento intravitreale con aflibercept, bevacizumab e ranibizumab è associato ad un sostanziale miglioramento dell'acuità visiva dopo un mese e per l'intero anno di studio. In media, il miglior guadagno visivo è stato osservato con aflibercept, sebbene l'entità di tale effetto non è stato quantificabile dal punto di vista clinico poiché dipendente dal valore iniziale di acuità visiva. Infatti, quando la perdita visiva iniziale era lieve, vi era una leggera differenza tra i tre gruppi, valutata ad un anno; quando tale perdita era marcata, aflibercept è risultato il farmaco clinicamente più vantaggioso.

Nell'editoriale di accompagnamento, Gemmy Cheung C.M. et al. sono dell'opinione che, sebbene i risultati dello studio del DRCR.net suggeriscano aflibercept come il trattamento di scelta, è una sfida pensare di applicare tali risultati in molti paesi. Innanzitutto, lo studio ha confrontato aflibercept con 0,3 mg di ranibizumab (dose approvata dalla FDA negli Stati Uniti), ma in molti paesi la dose assunta è di 0,5 mg. Ad ogni modo, precedenti studi hanno evidenziato che le due dosi presentano effetti clinici sovrapponibili. Inoltre, poiché nello studio in questione tutti e tre i farmaci hanno mostrato un miglioramento della visione, è discutibile la scelta di aflibercept, tenuto conto che tale farmaco è anche molto più costoso degli altri anti-VEGF. Inoltre, la più frequente somministrazione, secondo il protocollo DRCR.net, di aflibercept in parte potrebbe spiegare l'efficacia superiore dello stesso. Tuttavia, nella pratica clinica non sembrerebbe fattibile una applicazione così frequente di tale farmaco a causa, anche in questo caso, del suo alto costo, soprattutto se non rimborsato. Anche Schlottmann P.G. è dell'idea che, non essendo stato condotto lo studio in cieco, potrebbero aver potenzialmente influito sui risultati eventuali decisioni assunte durante lo studio dagli sperimentatori (es. se effettuare il trattamento mensile, se associare il trattamento laser, ecc.). Di contro, gli autori dell'articolo (Wells III J.A. et al.) ritengono che il "non mascheramento" non abbia influito sulla migliore efficacia di aflibercept, anche perché il numero medio di somministrazioni effettuate con aflibercept era inferiore, non avvalorando la teoria che il *bias* possa spiegare i migliori esiti visivi raggiunti con aflibercept.

Parole chiave: edema maculare diabetico, aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, efficacia, sicurezza, studio clinico randomizzato,

Riferimento bibliografico:

The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 2015 March 26; 372(13): 1193–1203.

Conflitto d'interesse:

Lo studio clinico è stato supportato, mediante un accordo di cooperazione, dal *National Eye Institute* e dal *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, NIH, Dipartimento di Salute e Servizi Umani (EY 14231, EY23207, e EY18817). Diversi autori hanno, inoltre, ricevuto finanziamenti da diverse Aziende farmaceutiche.

Note:

* *Aflibercept* è stato autorizzato in Europa il 22/11/2012 con le seguenti indicazioni: degenerazione maculare correlata all'età (essudativa) (wAMD); compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica centrale (CRVO) o a occlusione venosa di branca retinica (BRVO); edema maculare diabetico; neovascolarizzazione coroideale miopica.

** *Ranibizumab* è stato autorizzato in Europa il 22/01/2007 con le seguenti indicazioni: degenerazione maculare correlata all'età (essudativa) (wAMD); edema maculare diabetico; compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa di branca retinica (BRVO); neovascolarizzazione coroideale miopica.

*** *Bevacizumab* è stato autorizzato in Europa il 12/01/2005 con le seguenti indicazioni: carcinoma del colon o del retto metastatico, in combinazione a medicinali chemioterapici tra cui una fluoropirimidina; carcinoma metastatico della mammella, in combinazione con paclitaxel o capecitabina; tumore non a piccole cellule del polmone in stadio avanzato, metastatico o ricorrente, che non può essere rimosso chirurgicamente; carcinoma renale avanzato o metastatico, in combinazione con interferone alfa-2a; tumore epiteliale delle ovaie, tumore delle tube di Falloppio o del peritoneo; tumore della cervice (persistente, ricorrente o metastatico in combinazione con paclitaxel e cisplatino oppure, se quest'ultimo non può essere usato, topotecan.

Valutazione dell'incidenza di epatotossicità nei consumatori di prodotti erboristici – Un'indagine del Berlin case-control surveillance study

A cura della Dott.ssa Lara Testai

L'intake di prodotti di origine vegetale è cresciuto molto negli ultimi anni e ad oggi rappresentano un'alternativa alla medicina convenzionale; in parte perché essendo di origine naturale c'è la falsa convinzione che non possano causare effetti avversi, in parte per la più facile reperibilità rispetto al farmaco convenzionale, infatti si trovano nei supermercati, erboristeria e persino on-line.

D'altra parte in linea con la crescita del consumo di questi prodotti sono cresciuti anche i casi di tossicità epatica.

A questo proposito il Berlin case-control surveillance study FOKOS (Fall-Kontroll-Studie) ha raccolto tutte le segnalazioni di epatotossicità pervenute nei 51 ospedali di Berlino tra ottobre 2002 e dicembre 2012 e ha analizzato quelle dove poteva esserci un nesso di causalità con l'assunzione di prodotti di origine vegetale.

Dei 198 pazienti con una situazione di epatotossicità inclusi nel FOKOS study, soltanto dieci, pari al 5.1%, mostravano una possibile o probabile correlazione con l'assunzione di prodotti vegetali.

L'età media dei soggetti intervistati era di 56.4±9.7 anni, sette di sesso femminile e tre di sesso maschile, tale dato è compatibile con il fatto che i prodotti di origine vegetale sono utilizzati in modo predominante dalla popolazione femminile.

I sintomi più comuni riportati erano fatica ed itterizia, corrispondenti ad un danno di tipo epatocellulare (riscontrato nel 60% dei pazienti) con valori di AST, ALT e ALP oltre la norma. Cinque pazienti riportavano iperbilirubinemia, due coagulopatia, in nessuno caso comunque si arrivava alla morte. Inoltre nessuno dei dieci soggetti risultava positivo ai test per le epatiti virali.

Ognuna delle dieci segnalazioni è stata analizzata per valutare il grado di associazione tra la manifestazione di tossicità epatica e l'assunzione del prodotto vegetale, e soltanto in un caso il grado di causalità è stato considerato probabile.

Si trattava di una donna che da tempo assumeva un tè ayurvedico composto da liquerizia, ginger, cardamomo e canfora. Prima della ospedalizzazione accusava da due settimane itterizia, fatica, esantema e dolore addominale. Inoltre la donna era in cura da 14 anni con metoprololo, per curare la sua ipertensione, senza aver avuto mai complicazioni. Le analisi di laboratorio mostravano alti valori di bilirubina, transaminasi e coagulopatia, la biopsia rivelava necrosi epatocellulare. Questo caso conferma quanto già noto in letteratura riguardo al rischio di tossicità dei prodotti ayurvedici.

Altro caso riguardava un paziente che, per curare comuni sintomi da raffreddamento, assumeva un preparato a base di *Pelargonium sidoides* in gocce. Dopo pochi giorni manifestava sintomi di affaticamento, con alti livelli di transaminasi ma nessun segno di epatite virale. Nessun'altra medicazione era compatibile con i sintomi di tossicità epatica descritti, quindi l'associazione è stata considerata possibile, anche alla luce di precedenti segnalazioni della Drug Commission of the German Medical Association e della European Medicines Agency.

Cinque casi di danno epatico sono stati associati con l'uso di preparati a base di Valeriana, in linea con le informazioni già disponibili in letteratura. Gli altri tre casi analizzati erano relativi all'intake di preparati a base di *Hypericum perforatum*, *Mentha piperita* ed *Eucalyptus globulus*. Riguardo l'*Hypericum perforatum* il paziente dichiarava di far uso anche di prometazina, quindi gli autori ipotizzano un'interazione farmaco-farmaco piuttosto che una causalità diretta con i principi attivi della pianta. Nessun caso di epatotossicità è mai stato pubblicato per la *Mentha piperita*, ma un precedente studio in vitro mette in luce una potenziale epatotossicità legata al pulegone, monoterpene presente in basse concentrazioni nell'olio essenziale. Infine il principale costituente dell'*Eucalyptus globulus*, 1,8 cineolo, è stato associato in studi preclinici a necrosi epatica; sebbene al momento non ci siano conferme da parte degli utilizzatori.

Gli autori concludono che sono indispensabili ulteriori studi epidemiologici che possano aiutare a quantificare il rischio di tossicità epatica associato all'uso di prodotti di origine vegetale che emerge dalla loro indagine.

Riferimento Bibliografico:

Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Kreutz R, Garbe E, Bolbrinker J. Herb-Induced Liver Injury in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Int J Mol Sci.* 2016 Jan 15;17(1). doi: 10.3390/ijms17010114.

Parole chiave: tossicità epatica, piante medicinali, aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT), fosfatasi alcalina (ALP).

Lo switching tra le epoetine: una pratica a supporto dell'uso dei farmaci biosimili

A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori

I farmaci biosimilari possono rappresentare un'opportunità per abbattere i costi legati alla spesa farmaceutica. Tuttavia, il loro uso nella pratica clinica è ancora oggetto di dibattito sebbene la loro efficacia sia stata indagata in studi che ne hanno accertato la bioequivalenza con il prodotto di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Per gli agenti stimolanti la produzione di eritropoietina (conosciuti più semplicemente come epoetine), gli studi di pre-registrazione sono volti ad accertarne non solo la bioequivalenza ma anche che la sicurezza in situazioni in cui avviene la sostituzione (switching) del prodotto di riferimento con il biosimilare.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare la frequenza dello switching tra le diverse specialità medicinali contenenti epoetine.

Gli autori hanno condotto uno studio retrospettivo nella popolazione della Regione Umbria (circa 900,000 abitanti), in un periodo compreso tra il 1 luglio 2011 e il 31 dicembre 2014. Sono stati inclusi tutti i cittadini (senza distinzione di età) che avevano ricevuto la prima prescrizione di epoetina durante il periodo di studio e per i quali non risultavano prescrizioni di epoetine nei sei mesi precedenti l'ingresso nello studio (incidence users). I dati di prescrizione sono stati acquisiti facendo riferimento al database delle prescrizioni mediche mentre quelli demografici dall'archivio dei residenti della Regione Umbria. Le epoetine prescritte durante il periodo di studio sono state le seguenti: epoetina alfa (Eporex® and Binocrit®), epoetina beta (Neorecormon®), epoetina zeta (Retacrit®), darbepoetina alfa (Aranesp® e Nespo®), metossipolietilenglicol-epoetina beta (Mircera®). L'analisi è stata condotta suddividendo in gruppi le diverse sostanze come segue: "epoetina di riferimento" (Eporex®), "epoetina biosimilare" (Binocrit® e Retacrit®) e "altre epoetine registrate" (Aranesp®, Nespo®, Mircera® e Neorecormon®). Utilizzando come criterio di riferimento la prima prescrizione, i pazienti sono stati classificati in tre gruppi: quelli con l'epoetina di riferimento, quelli con l'epoetina biosimilare e quelli con altre epoetine brevettate. Lo studio è stato condotto seguendo i pazienti a partire dalla prima prescrizione fino al verificarsi di uno dei seguenti tre end points: lo switching, l'ultima prescrizione o la data di fine dello studio (31 dicembre 2014). Lo switching è stato definito dagli autori come una qualsiasi transizione o sostituzione con un diverso prodotto in due prescrizioni. Questo poteva interessare la sostituzione di una sostanza con un'altra (epoetina alfa con epoetina beta) oppure la sostituzione con un prodotto medicinale diverso contenente la stessa sostanza (Binocrit® e Retacrit®; ossia epoetina di riferimento con quella biosimilare). Lo switching poteva verificarsi in ogni momento del periodo di studio, con un periodo massimo di osservazione del paziente di 42 mesi. L'analisi effettuata è stata di tipo descrittivo con stratificazione della popolazione per età e sesso. L'età e il sesso sono stati considerati come possibili fattori di switching e l'associazione è stata effettuata usando il test del Chi-quadro (χ^2), con un valore di $p < 0.05$, considerato statisticamente significativo. La probabilità dello switching tra le diverse epoetine è stata messa in relazione con i mesi di trattamento in una analisi di sopravvivenza (Kaplan-Meier).

Durante il periodo di studio 3258 soggetti hanno ricevuto almeno una prescrizione di epoetina (3.6 per 1000 abitanti). Gli utilizzatori avevano un'età media di 79 anni e una distribuzione uniforme in termini sesso. La maggior parte dei pazienti ha seguito prescrizioni contenenti altre epoetine brevettate ($n = 2545$; 78.1%), mentre il 13.7% ha assunto l'epoetina di riferimento ($n = 446$) e solo 8.2% il biosimilare ($n = 267$). Le tre coorti di studio hanno mostrato caratteristiche demografiche simili. La probabilità dello switching è stata associata con la durata del trattamento: circa il 15% dei pazienti arruolati ha sostituito l'epoetina iniziale entro 12 mesi e quasi il 25% entro due anni dall'inizio dello studio. Quando i pazienti sono stati spostati dall'epoetina di riferimento, la maggioranza dei pazienti (61.8%) ha ricevuto la prescrizione di altra epoetina brevettata mentre il 38.2% ha ricevuto una epoetina biosimilare. Utilizzatori iniziali di altre epoetine brevettate sono stati spostati più frequentemente (67.1%) verso prodotti appartenenti stessa categoria.

Sebbene molti studi abbiano ben documentato la sicurezza dello switching tra le varie epoetine, nessuno studio aveva valutato lo switching in relazione alla durata dei trattamenti. Tra i limiti dello studio i principali sono la mancanza dell'indicazione legata alla prescrizione (ad esempio se l'epoetina era stata prescritta in pazienti con malattia renale o oncologica) e la mancanza di informazioni relative al motivo dello switching.

Il fenomeno dello switching non è limitato alla sostituzione di epoetine di riferimento con epoetine biosimilari ma interessa anche prodotti che non sono stati confrontati direttamente negli studi clinici. Lo switching tra le diverse epoetine è risultato correlato alla durata d'uso in maniera omogenea per tutte le epoetine. Questi dati, se integrati con quanto già riportato in letteratura, forniscono indicazioni rassicuranti ai prescrittori sulla possibilità di sostituzione di una epoetina di riferimento con una biosimile.

Parole chiave: epoetine, switching, studio retrospettivo

Conflitto di interessi: nessuno

Riferimenti bibliografici:

D'Amore C et al., Switching between epoetins: a practice in support of biosimilar use. BioDrugs 2016 Jan 4. [Epub ahead of print].

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 responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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.

RICEZIONE NEWSLETTER

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