



## Newsletter numero 189 del 15.05.2016

**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

- Scarsa risposta al trattamento con simeprevir e sofosbuvir nei pazienti affetti da HCV-1 nella pratica clinica rispetto a quanto osservato negli studi clinici
- L'epidemiologia molecolare la dinamica evolutiva del virus dell'influenza di tipo B in 2 regioni italiane tra il 2010 e il 2015: l'esperienza della Sicilia e della Liguria
- Sicurezza ed efficacia del Trastuzumab Emtansine nel cancro del seno avanzato "Human epidermal growth factor receptor 2" positivo: una meta-analisi.
- Meta-analisi sull'efficacia e la sicurezza del vorapaxar nel prevenire eventi avversi cardiaci in pazienti con malattia coronarica
- Sicurezza ed efficacia di varenidina, bupripione e nicotina transdermica nei fumatori con e senza disturbi psichiatrici (EAGLES): uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo
- Gestione della terapia farmacologica, errori terapeutici e eventi avversi da farmaci in pazienti anziani che usufruiscono di assistenza infermieristica locale a domicilio: studio osservazionale retrospettivo

**Scarsa risposta al trattamento con simeprevir e sofosbuvir nei pazienti affetti da HCV-1 nella pratica clinica rispetto a quanto osservato negli studi clinici***A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

L'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) rappresenta una delle maggiori problematiche di salute, che colpisce circa 185 milioni di persone al mondo. Tale infezione cronica può portare ad una significativa morbidità (cirrosi, malattie del fegato in fase terminale e carcinoma epatocellulare) e mortalità. Il genotipo 1 del virus dell'epatite C (HCV-1) è stato sempre uno dei genotipi più difficili da trattare, con valori di risposta virologica sostenuta (SVR) variabile tra il 24% e il 45% con la precedente terapia standard, che prevedeva l'utilizzo di interferone peghilato e ribavirina (PEG-IFN+RBV). Il recente sviluppo di agenti antivirali ad azione diretta (DAAs) ha portato ad un sostanziale miglioramento in termini di risposta al trattamento e ad una migliore tollerabilità da parte dei pazienti. Le terapie a base di inibitori delle proteasi fanno parte di una nuova classe di agenti per via orale altamente potenti e molto promettenti per i pazienti con HCV. Tuttavia, sebbene la frequenza di SVR a 12 settimane di trattamento (SVR12) abbia raggiunto l'80% con tali terapie, la condivisione generale di assumere questo regime terapeutico è stata mitigata dalla frequente insorgenza di eventi avversi limitanti il trattamento. Alla fine del 2013, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato la seconda generazione di DAAs [simeprevir (SMV) e sofosbuvir (SOF)] in associazione a PEG-INF e/o RBV. Nello studio di fase II "Combination Of SiMeprevir and sOfosbuvir in HCV genotype 1 infected patients" (COSMOS), l'associazione orale di SMP e SOF, senza INF e con o senza RBV, ha mostrato una percentuale di SVR12 superiore al 90% con scarsa insorgenza di eventi avversi. Questi risultati hanno indotto importanti cambiamenti nelle linee guida cliniche di molte società sia americane che europee, in cui viene raccomandato l'uso dell'associazione SMV+SOF±RBV in pazienti affetti da HCV-1 con ineleggibilità/intolleranza all'IFN o per pregressa inefficacia. Poco dopo l'emanazione di queste raccomandazioni, la FDA ha approvato l'associazione SMV+SOF±RBV come regime terapeutico a 12 settimane in pazienti senza cirrosi e a 24 settimane in pazienti con cirrosi epatica. Le prove a sostegno delle raccomandazioni formulate dalle società scientifiche e dell'approvazione della FDA erano per lo più basate su dati limitati ottenuti da studi randomizzati e controllati (RCT) condotti su campioni di piccole dimensioni e disegni di studio eterogenei. Attualmente sono poche le evidenze riguardanti i risultati di tale trattamento nella normale pratica clinica.

Alla luce di ciò, è stata condotta una meta-analisi delle evidenze scientifiche disponibili al fine di valutare l'efficacia dell'associazione SMV+SOF±RBV per 12 settimane in pazienti con HCV-1 nella normale pratica clinica rispetto a quanto osservato negli studi clinici.

È stata, pertanto, eseguita una ricerca bibliografica per valutare gli studi riguardanti la terapia di combinazione SMV+SOF, tramite i *database* MEDLINE e EMBASE. Sono stati inclusi tutti quegli studi in cui i dati di SVR a 12 settimane di trattamento con SMV+SOF±RBV sono stati ottenuti su un numero di pazienti  $\geq 5$ . I criteri di esclusione prevedevano studi condotti su pazienti co-infetti da HIV, epatite B e/o epatite D, o sottoposti a trapianto di fegato. L'estrazione dei dati è stata finalizzata al fine di raccogliere le seguenti informazioni: disegno dello studio, tipo di studio, area clinica, collaborazione (singolo vs multicentrico) e dati anagrafici dei pazienti, tra cui età, sesso, etnia, carica virale, grado di fibrosi/cirrosi e (sub) genotipo. Inoltre, sono stati estratti dati relativi agli esiti del trattamento, tra cui la risposta di fine trattamento, SVR a 4 settimane dopo la fine del trattamento e SVR a 12 settimane, nonché dati di sicurezza e tollerabilità in termini di eventi avversi, riduzione della dose, interruzione e/o sospensione del trattamento. L'*endpoint* primario dello studio è stato la percentuale cumulativa di pazienti con SVR a 12 settimane di trattamento. Quello secondario includeva l'analisi per sottogruppi tenendo conto delle caratteristiche tra i vari studi (es. disegno dello studio e tipo di studio) e nell'ambito degli stessi studi (es. gravità della fibrosi e sub-genotipo). Per l'analisi statistica, è stato utilizzato il *Cochrane Q-statistic* con  $p \leq 0.10$  e  $I^2$  *statistic*  $\geq 50\%$  per valutare l'eterogeneità degli studi, mentre il *test di Egger* per la valutazione del *bias* di pubblicazione.

Per la meta-analisi sono stati, pertanto, identificati 1139 studi (1014 articoli da MEDLINE/EMBASE e 125 abstract dai principali congressi tenuti nel 2014 e 2015). Dopo rimozione dei duplicati, 882 studi sono stati selezionati secondo i criteri di eleggibilità. Un

totale di 47 studi è stato valutato nella sua interezza e di questi, 32 sono stati esclusi per diversi motivi (pazienti con trapianto di fegato, popolazione eterogenea, nessun dato di SVR12). Sono stati, quindi, effettivamente inclusi nella meta-analisi 15 studi (di cui 11 abstract) su un totale di 1139 pazienti con HCV-1, trattati per 12 settimane con l'associazione SMV+SOF±RVB. Tutti gli studi sono stati condotti negli USA, di cui 2 erano studi randomizzati e controllati e tredici erano studi osservazionali (7 studi prospettivi e 6 retrospettivi). L'età media dei pazienti variava tra i 58 e i 63 anni e la maggior parte di essi era di sesso maschile (53-81%). La percentuale cumulativa di SVR12 era dell'85,6% (IC: 81,3%-89,0%) sulla base dei 1389 pazienti con HCV-1 provenienti dai 15 studi. Sono stati osservati tra gli studi eleggibili una significativa eterogeneità ( $Q=48,035$ ,  $p=0,000$ ,  $I^2=70,85\%$ ) e un *bias* di pubblicazione (*Egger's two-tailed*  $P=0,033$ ). L'analisi di influenza (con esclusione di uno studio) ha evidenziato che la SVR12 cumulativa variava non più del 2% circa. Nell'analisi per sottogruppi con riferimento al disegno dello studio, è stata ritrovata una percentuale di SVR a 12 settimane del 93,5% (IC: 85,7%-97,2%) basata su 2 RCT, rispetto all'83,9% (IC: 79,4%-87,5%) valutata su 13 studi osservazionali.

Inoltre, da 5 studi condotti su un totale di 343 pazienti con fibrosi lieve è stata calcolata una SVR12 cumulativa del 93,0% (IC: 86,2%-96,6%). Una significativa eterogeneità è stata osservata tra tali studi ( $Q=9,867$ ,  $p=0,043$ ,  $I^2=59,46\%$ ). Nove studi hanno, invece, fornito dati su SVR12 per un totale di 711 pazienti con fibrosi avanzata. Questi studi hanno utilizzato differenti definizioni per classificare i pazienti con fibrosi avanzata; sette definivano la fibrosi avanzata per la presenza di cirrosi, mentre due utilizzavano il sistema di valutazione METAVIR\*. La percentuale cumulativa di SVR a 12 settimane era dell'81,5% (IC: 75,7%-86,1%) per i pazienti con fibrosi avanzata ed era presente una significativa eterogeneità tra questi studi ( $Q=22,68$ ,  $p=0,004$ ,  $I^2=64,72\%$ ). È stata condotta un'analisi nel sottogruppo di pazienti con epatite C di genotipo 1a comparata al sottogruppo di pazienti con genotipo 1b, che ha mostrato una SVR a 12 settimane dell'89,9% (IC: 81,9-94,6%) in HCV 1a e dell'89,0% (IC: 79,9%- 94,6%) in HCV-1b. Non è stata, inoltre, osservata alcuna associazione significativa tra HCV-1 e SVR a 12 settimane, con un OR di 1,35 (IC: 0,75-2,42;  $p=0,322$ ). Sulla base dei dati di tollerabilità disponibili, i più comuni eventi avversi sono stati: mal di testa nel 15,2% dei casi ( $n=55/361$ ), fatica nel 12,1% ( $n=78/646$ ), nausea nel 9,49% ( $n=50/527$ ) e rash nel 9,3% ( $n=68/728$ ). I dati disponibili erano insufficienti per valutare la sospensione del trattamento e l'insorgenza di eventi avversi gravi.

In conclusione, vi sono ad oggi pochi dati sull'associazione SMV+SOF±RBV. Tuttavia, mentre i dati derivanti dagli studi clinici (es. studio COSMOS, RCT di Pearlman et al.) sono stati altamente promettenti, i risultati della meta-analisi qui descritta evidenziano una percentuale di SVR12 cumulativa dell'83,9% derivante dagli studi osservazionali, che è inferiore a quella ottenuta dai trial clinici (93%). Ciò potrebbe riflettere, secondo gli autori, una differente popolazione nella reale pratica clinica. La percentuale di SVR12 è risultata, peraltro, maggiore nei pazienti con fibrosi lieve rispetto a quelli con fibrosi avanzata.

Come sottolineato dagli autori, tale studio ha presentato alcuni limiti, come l'insufficienza di dati al fine di valutare eventi avversi gravi, per eseguire un'analisi per sottogruppi di pazienti in trattamento con e senza RBV e per confrontare gli esiti del trattamento in pazienti mai sottoposti e precedentemente sottoposti alla terapia associativa. Nonostante tali limiti, questo studio rappresenta la più ampia meta-analisi condotta al fine di valutare l'efficacia clinica dell'associazione SMV+SOF±RBV per 12 settimane in pazienti con HCV-1 nella reale pratica clinica. Pertanto, i risultati ottenuti supportano tale associazione come una efficace opzione terapeutica nei pazienti affetti da HCV-1.

**Parole chiave:** HCV-1, associazione con simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF) e/o ribavirina (RBV) meta-analisi.

#### Riferimento bibliografico:

Yee BE, Nguyen NH, Jin M, Lutchman G, Lim JK, Nguyen MH. Lower response to simeprevir and sofosbuvir in HCV genotype 1 in routine practice compared with clinical trials. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3(1):e000056.

**Conflitto d'interesse:** vari autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti o di far parte di

advisory board di diverse aziende farmaceutiche.

**Note:**

\* La scala METAVIR permette di definire la progressione della fibrosi in 4 stadi: assente o scarsa fibrosi (F0, F1), fibrosi significativa (F2), fibrosi avanzata (F3) e cirrosi (F4).

**L'epidemiologia molecolare la dinamica evolutiva del virus dell'influenza di tipo B in 2 regioni italiane tra il 2010 e il 2015: l'esperienza della Sicilia e della Liguria**

*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

L'influenza è una malattia infettiva respiratoria che colpisce gli esseri umani ed è essenzialmente sostenuta dai virus influenzali di tipo A e B che causano gravi epidemie in tutto il mondo durante la stagione fredda. Il virus A infetta gli esseri umani, i suini, gli uccelli e i cavalli, mentre il virus dell'influenza B sembra interessare solo gli esseri umani, anche se la sua presenza è stata confermata in campioni orofaringei ottenuti da foche e suini domestici. Attualmente sono noti circa una ventina di sottotipi di influenza A, alcuni dei quali sono responsabili di epidemie stagionali negli esseri umani. Al contrario, l'influenza B non è formalmente classificata in sottotipi che portano ad una diversità genetica più bassa rispetto al tipo A. L'adattamento del virus e l'evoluzione dell'influenza B sono stati limitati a vari meccanismi di delezione, inserimento o riassortimento genetico di emoagglutinina (HA) / segmenti della neuraminidasi intra-host in soggetti co-infetti.

Il primo ceppo di influenza B isolato è stato il B/Lee /40. Dal 1983, i ceppi di influenza B sono evoluti in due grandi linee distinte che variano notevolmente, sia antigenicamente che geneticamente: il B/Victoria/2/87-like (Victoria-lineage) ed il B/Yamagata/16/88-like (Yamagata-lineage). Il Victoria era predominante nel corso del 1980, mentre il Yamagata ha prevalso nella maggior parte del mondo nel corso del 1990. Nel 2001, i ceppi Victoria sono riemersi in Europa e negli Stati Uniti e, a causa della demografia e rapidi movimenti di popolazioni umane tra i paesi, le due linee hanno co-circolato da allora. Nonostante il peso dell'influenza B sia dimostrato a livello mondiale, gli studi scientifici riguardanti l'epidemiologia dei virus influenzali si sono concentrati principalmente sull'influenza A e, in Italia, la conoscenza dei ceppi di influenza B circolanti è ancora molto limitata. La sorveglianza molecolare dei virus influenzali copre quasi tutto il globo. È essenziale monitorare l'impatto delle infezioni sulla salute della comunità e seguire il modello evolutivo e la variabilità genetica antigenica dei ceppi virali per adattare la produzione annuale di vaccini. A questo proposito, la co-circolazione di due linee distinte di virus influenzali B e il basso livello di cross-protezione contro i ceppi del B-lineage contrario può limitare l'efficacia degli attuali formulazioni di vaccino trivalente, aggiungendo prove a sostegno dell'adozione diffusa dei vaccini quadrivalenti.

Questo studio si propone di indagare filogeneticamente l'eterogeneità dei virus influenzali B rilevati nel periodo 2010-2015 in due diverse regioni italiane situate nel Sud (Sicilia) e nel Nord (Liguria) del paese.

Sono stati analizzati i dati virologici ottenuti da campioni nasofaringei positivi per l'influenza B raccolti in Sicilia e Liguria da soggetti con sintomi di malattia simil-influenzale tra il 2010 e il 2015, come parte della rete di sorveglianza dell'influenza a livello nazionale realizzato in Italia. I ceppi di influenza sono stati identificati in base alla denominazione internazionale. E i campioni positivi per influenza B sono stati genotipizzati utilizzando la real-time RT-PCR, secondo il "Protocollo OMS per la diagnosi molecolare del virus dell'influenza". Un sottoinsieme rappresentativo di campioni positivi all'influenza B è stato ulteriormente caratterizzato geneticamente mediante sequenziamento diretto del gene HA.

Per l'analisi filogenetica, una serie di sequenze nucleotidiche di HA del vaccino raccomandato dall'OMS e di altri ceppi di influenza B, raccolte durante il periodo di studio selezionato, sono stati ottenuti dalle banche dati della Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) e del National Center for Biotechnology Information (NCBI Influenza Virus Resource). La caratterizzazione antigenica di un sottoinsieme rappresentativo di virus dell'influenza B

identificato in Liguria durante il periodo di studio è stato eseguito mediante test di inibizione dell'emoagglutinazione.

Sono stati analizzati filogeneticamente un totale di 197 sequenze geniche HA raccolte in Italia tra il 2010 e il 2015 da 288 pazienti con sintomi di malattia simil-influenzali positivi al test per il virus dell'influenza B. La valutazione filogenetica di HA ha permesso di individuare tre diversi gruppi genetici per i ceppi di influenza B/Victoria-like e di altri due grandi gruppi genetici per i ceppi B/Yamagata-like, che sono risultati dipendenti dal tempo, rivelando pertanto che c'è stata una introduzione indipendente delle due linee di influenza B in Italia.

La maggior parte dei virus B/Victoria-lignaggio rientrava nella clade 1. In particolare, i virus influenzali B circolanti in Sicilia durante la stagione 2012-2013 erano raggruppati nella sottoclade 1A con B/Brisbane/60/2008, mentre i virus siciliani ottenuti da due focolai della precedente influenza (stagione 2010-2011) erano raggruppati nella subclade 1B, rappresentato da B/Hong Kong/259/2010-B/Bangladesh/5945/2009.

Un pattern diverso è stato identificato attraverso l'analisi dei cluster per l'influenza virus B Victoria-like rilevati in Liguria, i quali non presentavano una correlazione cronologica con una stagione di sorveglianza specifica e sono stati assegnati nelle due subcladi Victoria. Inoltre, quattro ceppi condividevano due piccoli gruppi di sequenze, la prima comprendente B/Enna/2/2011 e B/Palermo/4/2011 e la seconda comprendente B/Palermo/4/2011 e B/Genova/19/2015, che non sono stati chiaramente assegnati ad una specifica clade Victoria. I due gruppi hanno mostrato il 96,5% e il 93,1% di somiglianza nucleotidica intragruppo, rispettivamente.

Nel complesso, i ceppi italiani B/Yamagata erano raggruppati in due cladi genetiche distinguibili: clade 2 e clade 3. Quasi tutti i ceppi B rilevate nel 2013 sono stati classificati come B/Yamagata clade 2, mentre solo quattro sequenze HA liguri e altrettante dalla Sicilia rientravano nella clade 3. Queste ultime formano un gruppo monofiletico con altri virus italiani ed europei individuati nel 2012.

Al contrario, tutti i ceppi identificati tra il 2014 e il 2015 erano raggruppati nella clade 3, con un piccolo insieme di sequenze virali dalla Sicilia che erano distinguibili dalla grande maggioranza di loro, condividendo lo stesso gruppo all'interno della clade genetica 3°.

Infine, una sequenza HA dalla Sicilia (B/Palermo/2/2011) e una dalla Liguria (B/Genova/01/2014) divergevano dagli altri ceppi B/Yamagata. Sulla base della filogenesi di HA, la prevalenza di ceppi appartenenti alla clade 1 B/Victoria, alla clade 2 B/Yamagata e alla clade 3 B/Yamagata era del 14,7% (n=29/197), del 56,8% (n=112/197), e del 28,4% (n=56/197), rispettivamente.

In generale, considerando il numero di campioni positivi per influenza B raccolti nel corso del tempo e la mancanza di rilevazione dell'influenza B nel 2012, i dati raccolti suggeriscono che in Italia si è verificato uno scambio di lignaggio tra il gennaio 2011 e il gennaio 2013: il B/Victoria-è stato quello predominante nella stagione 2010-2011 seguito dai ceppi B/Yamagata-like nella stagione 2012-2013 e che persistono da allora.

Dall'analisi delle sequenze di aminoacidi HA dedotte per i ceppi di influenza B inclusi in questo studio è emerso che, in media, tutti i ceppi italiani della clade 1 B/Victoria, della clade 2 B/Yamagata e della clade 3 B/Yamagata hanno mostrato più del 98% di somiglianza amminoacidica con il ceppo vaccinale corrispondente (B/Brisbane/60/2008 per clade 1 Victoria, B/Massachusetts/02/2010 per clade 2 Yamagata, e B/Wisconsin/02/2010 per clade 3 Yamagata). In base al lignaggio e alla clade, sono state identificate diverse sostituzioni di amminoacidi sulla proteina HA, alcune delle quali si sono verificati su siti selezionati dei quattro principali epitopi della regione codificante HA1 del virus dell'influenza B in Liguria e Sicilia. Nel dettaglio, le sostituzioni più rappresentate sono state N116K nel loop 120, condivisa dall'83,9% (n=47/56) dei ceppi della clade 3 B/Yamagata e I146V nel loop 150, che è stata rilevata nell'89,6% (n=26/29) dei ceppi della clade 1 B/Victoria. I residui D197N e D196N nell'elica 190, che rappresentano residui chiave nel sito di glicosilazione, sono stati trovati in quasi tutti i virus raccolti nelle due regioni italiane durante il periodo di studio (100%, n=29/29 per la clade 1 B/Victoria; 100%, n=112/112 per la clade 2 B/Yamagata; 96,4%, n=54/56 per la clade 3 B/Yamagata, rispettivamente). È interessante notare che, le sostituzioni H122Q e N126D per il virus B/Victoria, e quelle K197R e S202N per il virus B/Yamagata della clade 3 sono state osservate esclusivamente in alcuni ceppi siciliani, mentre la sostituzione N126S nel loop 120 è stato registrato in un solo ceppo isolato dalla Liguria.

Il virus B/Genova/22/2011 ha evidenziato il rapporto più stretto con il ceppo vaccinale B/Brisbane/60/2008 in termini di inibizione della emoagglutinazione, anche se le sequenze

previste di aminoacidi dei domini HA1 dei ceppi hanno mostrato due differenze nelle regioni sequenziate (I37V e G80R). il virus B/Genova/04/2010 ha avuto la sostituzione di solo un amminoacido rispetto al B/Brisbane/60/2008 (V146I), ma questo si trova nel loop 150, uno dei più importanti siti di legame degli anticorpi sulla proteina HA del virus dell'influenza B: questa singola mutazione ha influenzato la emoagglutinazione, mostrando un profilo antigenico ben diverso tra l'isolato clinico e il ceppo del vaccino, anche se appartenevano alla stessa clade filogenetica (1A). La stessa mutazione è stata osservata in B/Genova/08/2010 e B/Genova/12/2011, filogeneticamente appartenenti alla clade 1B B/Victoria: insieme con la sostituzione di P58L, queste due mutazioni hanno pesantemente influenzato il modello antigenico dei virus liguri, come indicato anche dal basso titolo di emoagglutinazione.

Per quanto riguarda i ceppi B/Yamagata isolati, i virus liguri selezionati presentato una serie di mutazioni di aminoacidi sui quattro principali epitopi influenzali di HA rispetto ai ceppi del vaccino di riferimento, che hanno interessato il titolo di emoagglutinazione così come il profilo antigenico dei virus.

B/Genova/0413/1213 e B/Genova/0713/1213 appartenevano filogeneticamente alla clade 2 B/Yamagata, la stessa del ceppo di riferimento B/Massachusetts/02/2012, e hanno mostrato le stesse sostituzioni di aminoacidi, in particolare una lisina nella posizione 48, una serina alla posizione 150, una treonina alla posizione 199, e un asparagina nelle posizioni 166 e 203. Questa somiglianza è parzialmente confermata dai test di emoagglutinazione: i due isolati clinici e il ceppo di riferimento hanno mostrato titoli analoghi durante il test contro B/Wisconsin/01/2010 e B/Phuket/3073/2013 dopo l'infezione con antisieri, anche se i virus liguri hanno presentato bassi titoli quando sottoposti ad antisieri B/Massachusetts/02/2012.

Tra gli isolati liguri testati e appartenenti alla clade B/Yamagata, il B/Genova/0112/1213 e il B/Genova/0613/1213 hanno presentato un rapporto stretto al test di emoagglutinazione con il ceppo di riferimento B/Phuket/3073/2013, con il quale hanno condiviso le stesse sostituzioni di amminoacidi K116N nel loop 120 e T199I nell'elica 190. I due virus liguri selezionati e isolati nel 2015 hanno mostrato un modello antigenico diverso, sebbene abbastanza simile nella distribuzione delle sostituzioni di aminoacidi e la bassa distanza filogenetica. Il B/Genova/11/2015 ha presentato i più alti titoli di emoagglutinazione verso tutti e 3 i ceppi del vaccin di riferimento e solo due sostituzioni di amminoacidi nei quattro principali epitopi rispetto al B/Wisconsin/01/2010, vale a dire K116N nel loop 120 e T199I nell'elica 190. Al contrario, B/Genova/09/2015 ha mostrato una riduzione del titolo di emoagglutinazione durante il test con antisieri B/Wisconsin/01/2010 e B/Massachusetts/02/2012, anche se ha presentato solo due differenze con B/ Genova/11/2015 in tutta la regione sequenziata: B/Genova/09/2015 mostrava un acido aspartico nella posizione 197, un residuo chiave del sito di glicosilazione. B/Genova/01/2014 si discostava filogeneticamente dagli altri ceppi B/Yamagata e ha mostrato i modelli antigenici e molecolari distinti: in particolare, è stato caratterizzato dai più bassi titoli di emoagglutinazione verso i tre ceppi di riferimento e diverse sostituzioni di amminoacidi nei e tra i principali epitopi influenzali di HA.

L'analisi delle sequenze nucleotidiche del gene HA ha rivelato una diversa introduzione del virus B in Sicilia ein Liguria e ha confermato la co-circolazione delle due linee influenzali di tipo B, fornendo ulteriori prove per sostenere l'adozione dei vaccini influenzali quadrivalenti in Italia.

Un limite segnato riguarda la mancanza di dati disponibili provenienti da altri segmenti di geni del virus dell'influenza ma i risultati qui presentati forniscono una prova di eterogeneità e di nuovo riferimento molecolare per la stima della variabilità della circolazione dei virus influenzale B in Italia.

**Parole chiave:** influenza B, epidemiologia molecolare, evoluzione virale, malattia simil-influenzale

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

#### **Riferimento bibliografico**

Tramuto, F et al. The Molecular Epidemiology and Evolutionary Dynamics of Influenza B Virus in Two Italian Regions during 2010–2015: The Experience of Sicily and Liguria. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 549.

**Sicurezza ed efficacia del Trastuzumab Emtansine nel cancro del seno avanzato "Human epidermal growth factor receptor 2" positivo: una meta-analisi***A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Il cancro del seno avanzato o metastatico (MBC) è una malattia incurabile con un elevato tasso di mortalità nel mondo, con pressappoco 22 mesi di sopravvivenza globale (OS). Circa il 20%-30% di tutti i carcinomi del seno metastatici sono "human epidermal growth factor receptor 2" (HER2)-positivi, e molti di questi mostrano un andamento clinico aggressivo e una prognosi infausta. Il blocco del recettore HER2 è da sempre stato un target importante per l'industria farmaceutica e nel 1998 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il trastuzumab nella terapia del cancro del seno HER2-positivo. Tuttavia, in alcune pazienti c'è progressione della malattia e la resistenza al trastuzumab ne ha limitato l'applicazione clinica. Nel 2013, la FDA ha approvato l'utilizzo del trastuzumab emtansine (T-DM1) in pazienti con resistenza al trastuzumab. T-DM1 un nuovo anticorpo-farmaco coniugato composto da trastuzumab, legato alla citotossina mertansine (DM1), che ha funzione chemioterapica, mediante un tioetere (legame tra acido carbossilico e tiolo) linker stabile. Il trastuzumab legandosi ai recettori HER2 stimola la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC), inibisce la via di trasduzione del segnale PTEN-PI3K/ AKT e induce apoptosi. Inoltre, dopo che il farmaco T-DM1 si è legato all'HER2, il complesso HER2-T-DM1 entra nelle cellule bersaglio attraverso endocitosi recettore mediata e rilascia DM1, causando arresto del ciclo cellulare e apoptosi attraverso l'inibizione dei microtubuli. Diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia del T-DM1 stabilendo: la massima dose tollerata associata al migliore outcome, in 3.6mg/kg ogni 3 settimane; comparando il T-DM1 con il regime terapeutico lapatinib più capecitabina e dimostrando che il T-DM1 induceva un miglioramento significativo dell'OS e della mediana della sopravvivenza libera da malattia (PFS). I più comuni effetti avversi (AEs) riportati in questi studi erano fatica, nausea, aumento delle transaminasi, trombocitopenia, artralgia, cefalea, anemia e polmonite.

Scopo di questo studio è stato quello di effettuare una meta-analisi dei trials clinici pubblicati al fine di valutare gli odd ratios (ORs) degli eventi avversi e gli hazard ratios (HRs) per la PFS e l'OS.

Nel giugno del 2015 sono stati ricercati su PubMed 305 articoli potenzialmente rilevanti. Dopo aver revisionato i titoli e gli abstract, sono stati esclusi 282 articoli non rilevanti. Infine, dopo aver letto i testi degli articoli selezionati solo 9 sono stati inclusi nella meta-analisi. Gli articoli eleggibili includevano 3 trials clinici di fase I e 3 studi a braccio singolo di fase II, 1 studio clinico randomizzato controllato di fase II e 2 di fase III. Per i trials a braccio singolo è stata calcolata l'incidenza di eventi avversi e sono stati analizzati 3 articoli per la PFS. Negli studi clinici controllati, sono stati analizzati sia gli eventi avversi che l'efficacia. Nei 9 articoli selezionati erano inclusi in totale 2050 pazienti (T-DM1: 1308; controllo: 742). Tre trials (T-DM1: 962; controllo: 738) hanno paragonato il T-DM1 con altri agenti, in particolare Miller et al. hanno usato T-DM1 e pertuzumab per lo studio a braccio singolo (n= 64). Gli altri (n= 348) hanno utilizzato T-DM1 come monoterapia. Tutti gli articoli riportavano eventi avversi. I più comuni erano anemia, astenia, aumento delle transaminasi, nausea, trombocitopenia, artralgia e cefalea. Gli studi a braccio singolo erano analizzati al fine di valutare il grado di eventi avversi, mentre i trials controllati erano analizzati al fine di valutare il contributo del T-DM1 nella comparsa degli eventi avversi. Negli studi a braccio singolo l'incidenza di anemia variava tra lo 0.200 e lo 0.292. L'aumento delle transaminasi era più frequente con un grado totale di 0.425 (95% CI 0.353, 0.500). La trombocitopenia similmente si manifestava con un'incidenza di 0.383 (95% CI 0.322, 0.448), mentre la nausea si manifestava in maniera diversa in ogni studio con una variazione tra 0.250 a 0.700 e un grado di comparsa totale pari allo 0.450 (95% CI 0.365, 0.537). L'astenia era di sicuro l'evento più comune con un'incidenza di 0.604 (95% CI 0.551, 0.654). Artralgia e cefalea erano meno frequenti. Nonostante l'alto grado di eventi avversi, quelli severi (grado  $\geq 3$ ) erano relativamente rari. Una severa trombocitopenia si manifestava nel 10.7% dei partecipanti (95% CI 0.073, 0.154). Per quel che riguarda gli studi clinici controllati, sono stati analizzati anemia, astenia, aumento delle transaminasi,

nausea e trombocitopenia e i valori di OR. Tra tutti gli eventi avversi, aumento delle transaminasi (OR = 4.040, 95% CI 1.429, 11.427), trombocitopenia (OR = 8.500, 95% CI 3.964, 18.226) e astenia (OR = 1.288, 95% CI 1.041, 1.593) erano statisticamente significativi. Il T-DM1 può avere un ruolo predominante nell'insorgenza di trombocitopenia. Analogamente, soltanto trombocitopenia di grado  $\geq 3$  (OR = 7.271, 95% CI 1.098, 48.133) appariva statisticamente significativa.

Infine, per quel che riguarda l'analisi di efficacia i dati di PFS erano presentati in tre studi a braccio singolo e in tre studi controllati. La mediana di PFS variava da 4.6 a 6.9 mesi per gli studi a braccio singolo. Negli studi controllati, gli HRs per progressione o morte variavano da 0.528 a 0.65 con un totale di OR di 0.64 (95% CI 0.55, 0.75), indicando una PFS maggiore nel gruppo trattato con T-DM1.

In conclusione questo studio ha dimostrato che il T-DM1 è un farmaco anti-tumorale sicuro ed efficace per il trattamento del cancro del seno avanzato o metastatico. Una attenzione particolare dovrebbe essere utilizzata per i pazienti con patologie epatiche o neurologiche severe.

**Riferimento bibliografico:** Safety and Efficacy of Trastuzumab Emtansine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: a Metaanalysis.

Kai Shen\*, Xuelei Ma\*, ChenjingZhu\*, XinWu\* & Hongyuan Jia  
Sci Rep. 2016 Mar 16;6:23262. doi: 10.1038/srep23262.

Affiliazioni: State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, and Collaborative Innovation Center for Biotherapy, Chengdu 610041, PR China. \*These authors contributed equally to this work.

**Conflitto di interessi:** nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori.

### Meta-analisi sull'efficacia e la sicurezza del vorapaxar nel prevenire eventi avversi cardiaci in pazienti con malattia coronarica

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La malattia arteriosa coronarica è diventata ormai da tempo la principale causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo, con prevalenza in aumento come conseguenza della rapida modernizzazione. La trombosi causata dall'attivazione piastrinica in pazienti con malattia coronarica può portare ad infarto miocardico ed ictus ischemico. La terapia standard con doppia anti-aggregazione piastrinica (aspirina combinata ad una tienopiridina) può efficacemente diminuire l'incidenza di questi eventi clinici ed è comunemente utilizzata per la prevenzione secondaria in pazienti con malattia coronarica. Ciononostante, alcuni pazienti che ricevono questa terapia basata su doppia anti-aggregazione sviluppano eventi ricorrenti ischemici cardiaci o cerebrali, rendendo necessario lo sviluppo di nuovi agenti che agiscano sulle piastrine. Il recettore PAR-1 (Protease-activated receptor-1) è importante nell'attivazione delle piastrine ed è coinvolto nel pathway del trombossano A2 e del recettore P2Y12. Il vorapaxar è il primo farmaco antagonista competitivo e reversibile di PAR-1 approvato negli US dalla Food and Drug Administration per la riduzione degli eventi trombotici cardiovascolari in pazienti con pregressa storia di infarto miocardico e malattia arteriosa periferica, senza precedenti ictus o attacchi ischemici transitori. Negli ultimi anni sono stati condotti molti studi randomizzati e controllati per valutare l'efficacia della terapia anti-aggregante con vorapaxar. L'efficacia nel ridurre gli eventi ischemici è stata però solitamente bilanciata da un possibile aumentato rischio di sanguinamenti.

Questa meta-analisi è stata condotta per avere un quadro completo sull'efficacia e la sicurezza del vorapaxar associato a doppia terapia anti-aggregante in pazienti con malattia coronarica.

Gli studi rilevanti ai fini della meta-analisi sono stati identificati con PubMed, Scopus, Cochrane Library ed Embase usando termini chiave bene definiti. Sono stati considerati i lavori pubblicati in inglese tra gennaio 2008 and novembre 2015. I partecipanti considerati sono stati pazienti affetti da malattia coronarica che non hanno ricevuto un intervento di angioplastica coronarica

in urgenza (PCI).

Sono stati inclusi tutti gli studi con i seguenti criteri: (I) studi randomizzati e controllati; (II) arruolamento di pazienti con malattia coronarica che non hanno ricevuto angioplastica; (III) confronto tra associazione di vorapaxar alla terapia duplice antiaggregante rispetto al placebo; e (IV) gli articoli dovevano riportare nei risultati sia l'efficacia che la sicurezza del vorapaxar.

I dati riportati dagli studi selezionati sono stati estratti da due investigatori indipendentemente. L'obiettivo primario di efficacia è stato il numero di eventi avversi cardiovascolari maggiori (major adverse cardiovascular events, MACE) definito come una combinazione di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione coronarica in urgenza ed ischemia ricorrente con ospedalizzazione. Come parametri primari di sicurezza sono stati selezionati la presenza di sanguinamenti minori o maggiori analizzati con lo score di trombolisi in infarto miocardico (TIMI) e lo score GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries). L'analisi statistica per la meta-analisi è stata condotta utilizzando l'Odds Ratio (OR) con intervallo di confidenza del 95% (CI). Un P value  $\leq 0.10$  è stato considerato significativo per l'eterogeneità statistica e valori inferiori sono stati analizzati con il modello a random-effect al posto di un modello a fixed-effect per i restanti. Come software è stato utilizzato RevMan 5.2.

Sono stati identificati 178 possibili studi clinici di cui 148 sono stati poi esclusi perché non randomizzati e 27 per altri criteri di esclusione. I 4 studi randomizzati e controllati inclusi nell'analisi finale comprendevano un totale di 31,388 pazienti con una dimensione del campione che variava da 92 a 17,779 pazienti e una durata compresa tra 2 e 30 mesi. Gli studi clinici non presentavano internamente differenze significative epidemiologiche tra il gruppo trattato con vorapaxar o placebo.

L'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori è stata del 12.5% (1,983/15,864) nel gruppo trattato con vorapaxar e 14.0% (2,175/15,524) nel gruppo placebo. C'è stata una significativa diminuzione dell'incidenza di questi eventi cardiovascolari aggiungendo il vorapaxar alla terapia standard antiaggregante (OR, 0.86; 95% CI: 0.75–0.99, P=0.03).

L'incidenza dell'infarto miocardico è stata collettivamente del 6.83% nel gruppo trattato con vorapaxar e 8.11% nel gruppo placebo (OR, 0.79; 95% CI: 0.67–0.95, P=0.01).

Mentre l'incidenza di morte cardiovascolare non è stata invece significativamente differente tra i due gruppi (2.26% vs 2.43%; OR, 0.95; 95% CI: 0.82–1.09, P=0.45)

Nei due studi che hanno analizzato l'incidenza di ictus ischemico, il vorapaxar si è dimostrato superiore al placebo (0.93% vs 1.29%; OR, 0.72; 95% CI: 0.58–0.89, P=0.003)

Analizzando altri parametri di efficacia, la terapia con vorapaxar si è dimostrata superiore nel diminuire il rischio combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus ischemico (OR, 0.84; 95% CI: 0.78–0.90, P=0.01)

Analizzando i parametri di sicurezza, la terapia con vorapaxar è stata associata alla comparsa di un numero superiore di sanguinamenti minori o maggiori sia con lo score TIMI (5.17% vs 3.39%; OR, 1.56; 95% CI: 1.31–1.85, P<0.00001) che con lo score GUSTO (4.1% vs 2.88%; OR, 1.45; 95% CI: 1.28–1.65, P<0.00001).

I risultati di questa meta-analisi indicano che l'aggiunta del vorapaxar alla terapia standard basata sul doppio anti-aggregante può essere efficace nel ridurre eventi cardiovascolari maggiori al costo però di un aumentato rischio di sanguinamento.

Sebbene l'utilizzo di vorapaxar abbia ridotto significativamente il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori, infarto miocardico ed ictus ischemico, non è stato associato alla riduzione di morte cardiovascolare. Inoltre l'aggiunta del vorapaxar ha causato un aumento degli episodi di sanguinamento maggiore e minore.

L'aggiunta di un inibitore dell'aggregazione piastrinica che agisce sul pathway della trombina potrebbe essere utile ai fini della prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica, essendo il rischio di ricorrenza di circa il 10% a 12 mesi nei pazienti trattati con la duplice terapia basata su aspirina e tienopiridine.

Tra i limiti di questo studio va citata l'assenza di valutazione dell'effetto del vorapaxar da solo o combinato con un altro singolo antiaggregante o l'assenza di una validata dose terapeutica.

**Parole chiave:** meta-analisi, vorapaxar, eventi avversi cardiovascolari, sanguinamenti, malattia coronarica.

**Conflitto di interessi:**

Lo studio è stato supportato da fondi del Science and Technology Planning Project of Guangdong Province e della Natural Science Foundation of Guangdong Province. Nessuno degli autori ha dichiarato la presenza di eventuali conflitti di interessi.

**Riferimenti bibliografici:**

Tan G, Chen J, Liu M, Yeh J, Tang W, Ke J, Wu W.

Efficacy and safety of vortioxetine for the prevention of adverse cardiac events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis.

Cardiovasc Diagn Ther. 2016 Apr;6(2):101-8. doi: 10.21037/cdt.2015.12.04.

**Sicurezza ed efficacia di varenidina, bupropione e nicotina transdermica nei fumatori con e senza disturbi psichiatrici (EAGLES): uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Case report e analisi post-marketing derivate da studi di farmacovigilanza hanno segnalato la possibilità che l'uso della vareniclina sia associato a eventi avversi neuropsichiatrici, un timore che è stato esteso anche all'uso del bupropione. Dunque, la FDA ha sostenuto la necessità che i produttori di vareniclina e bupropione effettuino uno studio randomizzato e controllato per valutare questa evenienza.

Al contrario, studi effettuati con gruppi di controllo diversi e da parte di diversi autori non ha evidenziato un aumento significativo di eventi avversi psichiatrici in pazienti trattati con questi farmaci rispetto a quelli trattati con nicotina o placebo. D'altra parte, alcuni di questi studi hanno escluso pazienti con patologie psichiatriche.

Scopo dello studio è stato quello di comparare la sicurezza e l'efficacia di vareniclina e bupropione con nicotina sostitutiva e placebo nei fumatori con e senza disturbi psichiatrici. Tale studio è stato richiesto dalla FDA ed il suo disegno è stato concordato con questa agenzia. Si tratta dello studio più ampio sugli effetti della farmacoterapia come aiuto per smettere di fumare.

Lo studio chiamato EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) è consistito in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo fatto in 140 centri di 16 Paesi nei 5 Continenti.

Sono stati inclusi nello studio fumatori di età compresa tra i 18 e i 75 anni, con o senza anamnesi di disturbi psichiatrici e che avevano fumato in media più di 9 sigarette al giorno durante l'anno precedente che intendevano smettere di fumare, con più di 10 parti per milione (ppm) di monossido di carbonio nell'aria espirata. I pazienti affetti da disturbi psichiatrici come sotto specificato potevano essere affetti anche da altre co-mobilità psichiatriche ma sono stati esclusi pazienti con condizioni destabilizzanti la psiche come l'abuso d'alcool o di altri farmaci nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. Inoltre, questi pazienti non dovevano avere mostrato esacerbazioni della loro condizione nei 6 mesi precedenti l'arruolamento, dovevano essere in trattamento stabile da almeno 3 mesi, non dovevano essere previste modifiche di trattamento durante lo studio e i pazienti non dovevano essere considerati a rischio autolesionistico o suicidario dagli investigatori. I pazienti considerati non psichiatrici non dovevano presentare in anamnesi disturbi nell'asse I e II del DSMIV-TR.

Un comitato indipendente ha valutato i dati di sicurezza a tempi predeterminati. Tutti i pazienti hanno ricevuto soldi per il tempo dedicato allo studio e alle spese di viaggio.

I pazienti sono stati stratificati in un gruppo non-psichiatrico e in 4 gruppi psichiatrici (disturbi unipolari e bipolari, disturbi di tipo ansioso, disturbi di tipo psicotico, disturbi di personalità). All'interno di ciascun gruppo, i pazienti sono stati stratificati per ricevere 1 mg di vareniclina 2 volte al giorno, 150 mg di bupropione a rilascio continuato 2 volte al giorno, nicotina transdermica 21 mg al giorno o placebo in un disegno a triple-dummy della durata di 12 settimane seguito da altre 12 settimane di non trattamento. In altri termini, mentre un

paziente era trattato con un trattamento (o il placebo), venivano somministrati anche gli altri due trattamenti sotto forma di placebo. Ogni paziente ha fatto fino a 15 visite e 11 telefonate durante le 24 settimane.

Obiettivo dello studio è stato randomizzare 4000 pazienti non psichiatrici (1000 per ciascun gruppo di trattamento) e 4000 psichiatrici. I trattamenti sono stati bilanciati anche in funzione delle diverse diagnosi e sotto-diagnosi psichiatriche con una dimensione del blocco uguale a 8.

Ai pazienti è stato chiesto di smettere di fumare una settimana dopo la randomizzazione. Nella prima settimana, la dose di vareniclina e bupropione sono state aumentate gradualmente al fine di raggiungere la dose giornaliera prevista all'ottavo giorno dalla randomizzazione. Al contrario, la nicotina è stata iniziata precisamente il giorno successivo all'inizio dell'astinenza. Sono stati definiti con buona compliance i pazienti che hanno consumato almeno l'80% dei farmaci prescritti. Con questo criterio, l'80% dei pazienti è stato compliant.

L'uso di nicotina è stato verificato tramite questionari sia nelle visite che nei contatti telefonici. In ciascuna visita è stato anche misurato il livello di ossido di carbonio espirato. L'occorrenza di effetti avversi è stata valutata tramite domande aperte, osservazione diretta, e un'intervista relativa agli eventi avversi neuropsichiatrici semi-strutturata. Per valutare il livello di dipendenza dal fumo di tabacco è stato utilizzato il test di Fagerström per la dipendenza da sigarette (FTCD) alla visita di baseline.

L'end-point primario è stata una misura composita basata sui report post-marketing degli eventi avversi nei fumatori che assumono vareniclina e bupropione. La misura ha compreso 16 categorie di sintomi neuropsichiatrici. Sono stati valutati sia gli eventi nuovi, sia una variazione della gravità del sintomo. Gli eventi avversi sono stati classificati come lievi (nessuna interferenza con l'espletamento delle proprie funzioni nella vita quotidiana), moderati (interferenza con l'espletamento delle proprie funzioni nella vita quotidiana), severi (grave interferenza con l'espletamento delle proprie funzioni nella vita quotidiana). Nell'end-point primario composito sono stati classificati come sperimentare un effetto avverso solo quei pazienti affetti da sintomi severi riguardanti ansia, depressione, sentirsi anormali e ostilità. Inoltre, sono stati classificati come sperimentare un effetto avverso anche quei pazienti affetti da sintomi qualitativamente più gravi come, ad esempio, agitazione, allucinazioni, ideazione omicidaria o suicidaria e panico (sia di grado severo che moderato).

End-point secondari sono stati la valutazione degli effetti avversi psichiatrici anche lievi, tutti gli eventi avversi, i segni vitali, alcuni valori di laboratorio. La sicurezza cardiovascolare verrà riportata in altro manoscritto.

L'end-point primario per efficacia è stata l'astinenza continua durante le settimane 9-12, valutata tramite questionario e valutazione dei livelli di monossido di carbonio (<10 ppm). I pazienti persi al follow-up sono stati considerati fumatori. L'end-point secondario per efficacia è stata l'astinenza continua durante le settimane 9-24, valutata nel modo sopra esposto.

Tra il 30 novembre 2011 e il 13 gennaio 2015 sono stati screenati 11186 pazienti e randomizzati 8144, assegnati al gruppo non-psichiatrico (4028) e ai gruppi dei pazienti psichiatrici (4116). Circa il 78% di questi ha completato lo studio. Sono stati randomizzati più donne (56%) che uomini e l'età media è risultata uguale a 46,5 anni. L'82% dei partecipanti è risultato di razza bianca. In media, i pazienti fumavano 21 sigarette al giorno. Nel gruppo psichiatrico, il 49% dei pazienti assumeva farmaci psicotropici alla visita di baseline. Il gruppo più rappresentato (71%) era quello dei pazienti con disturbi dell'umore.

L'incidenza di eventi avversi psichiatrici è risultata simile nei 4 gruppi di trattamento: vareniclina 4,0%, bupropione 4,5%, nicotina transdermica 3,9% e placebo 3,7%. Sono stati osservati più eventi avversi nel gruppo dei pazienti con problemi psichiatrici (5,8% vs 2,1%,  $p < 0,0001$ ). Nel gruppo dei pazienti non psichiatrici il rischio di evento avverso psichiatrico è risultato più basso per i pazienti trattati con vareniclina che per quelli trattati con placebo (differenza del rischio = -1,28; 95% CI -2,40/-0,15) e per quelli trattati con bupropione (differenza del rischio = -1,19; 95% CI -2,30/-0,09). Nessun'altra differenza significativa è stata osservata tra i gruppi.

Nel gruppo dei pazienti con problemi psichiatrici non sono state osservate differenze significative tra i diversi gruppi (CI ha sempre incluso lo zero). Considerando solo gli effetti avversi neuropsichiatrici severi, nessuna differenza significativa è stata osservata tra i gruppi.

In generale, i trattamenti sono stati ben tollerati. Il profilo degli eventi avversi osservati è simile a quello pubblicato in altri studi (ad esempio, sogni anomali più comuni per i pazienti trattati con vareniclina e nicotina rispetto al placebo). Nel gruppo dei pazienti senza problemi

psichiatrici, l'insonnia (da lieve a severa) è stata osservata nel 10%, 13%, 9% e 7% dei pazienti trattati rispettivamente con vareniclina, bupropione, nicotina e placebo. L'ansia (da lieve a severa) è stata osservata nel 5%, 6%, 4% e 6% e sogni anomali si sono presentati nel 8%, 5%, 11% e 4%, rispettivamente. Gli eventi avversi più frequenti di ciascun trattamento sono stati nausea (25% dei pazienti trattati con vareniclina), insonnia (13% dei pazienti trattati con bupropione), sogni anomali (11% dei pazienti trattati con nicotina) e mal di testa (10% dei pazienti trattati con placebo).

L'efficacia dei trattamenti è risultata superiore nel gruppo non-psichiatrico rispetto al gruppo psichiatrico, ma la differenza non è risultata significativa. Nei pazienti trattati con vareniclina la frequenza dei pazienti che sono riusciti ad astenersi dal fumo nelle settimane 9-12 (ultimo mese di trattamento) e 9-24 è risultata superiore rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo, nicotina transdermica e bupropione e nei pazienti trattati con bupropione o nicotina la frequenza dei pazienti che sono riusciti ad astenersi dal fumo nelle settimane 9-12 (ultimo mese di trattamento) e 9-24 è risultata superiore rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo. In particolare, nel gruppo dei pazienti senza problemi psichiatrici la percentuale di pazienti astinenti nelle settimane 9-12 è stata 38% nel gruppo vareniclina, 26% nei gruppi bupropione e nicotina e 14% nel gruppo placebo. Sempre in questo gruppo la percentuale di pazienti astinenti nelle settimane 9-24 è stata 26% nel gruppo vareniclina, 19% nei gruppi bupropione e nicotina e 11% nel gruppo placebo. I pazienti con problemi psichiatrici hanno risposto in modo simile ai diversi trattamenti ma in percentuali più basse.

Gli autori dichiarano che lo studio ha numerose limitazioni. In particolare, le conclusioni non possono essere estese ai pazienti psichiatrici non trattati o con patologie instabili; alcuni pazienti psichiatrici sono stati esclusi dalla randomizzazione, come, ad esempio, pazienti che fanno uso di sostanze d'abuso o ad imminente rischio di suicidio; il frequente monitoraggio dei pazienti potrebbe non rappresentare quello che normalmente succede nel "mondo reale"; alcune tipologie di pazienti psichiatrici sono sotto-rappresentate e la numerosità del campione non permette di rilevare eventi rari come il suicidio; i fumatori che fumano meno di 10 sigarette al giorno non sono stati arruolati; lo studio non ha considerato potenziali differenze tra i sessi o nel grado di dipendenza.

Ciononostante, questo è il più grande studio mai effettuato per comparare i 3 trattamenti usati nel trattamento dei fumatori che intendono smettere e i suoi risultati sono simili a quelli ottenuti da altri studi più piccoli, rendendo improbabile che l'uso di questi farmaci aumenti il rischio di gravi sintomi psichiatrici.

In conclusione, lo studio dimostra che vareniclina e bupropione possono essere usati senza problemi di sicurezza da fumatori psichiatricamente stabili (sia che non abbiano problemi psichiatrici sia che siano affetti da disturbi psichiatrici). In particolare, questi farmaci non sono responsabili di effetti avversi di natura psichiatrica moderati e gravi. Nonostante la vareniclina appaia essere il farmaco più efficace nel favorire l'astinenza, anche bupropione e nicotina transdermica sono più efficaci rispetto al placebo,

**Conflitti di interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato dalla Pfizer e dalla GlaxoSmithKline che hanno pagato gli autori o le loro istituzioni per aver effettuato lo studio. Il primo autore della pubblicazione è anche il corrisponding author e dichiara di aver ricevuto borse di studio dalla Pfizer e dalla Alkermes e di aver partecipato ad advisory board per la Pfizer, Arena Pharmaceuticals e Cerecor. Altri autori hanno ricevuto finanziamenti a titolo diverso dalla Pfizer e dalla GlaxoSmithKline. Alcuni autori sono dipendenti o proprietari delle azioni della Pfizer o della GlaxoSmithKline.

**Parole chiave:** fumatori, vareniclina, bupropione, nicotina.

#### Riferimenti bibliografici

Anthenelli RM et al Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Published online April 22, 2016.

**Gestione della terapia farmacologica, errori terapeutici e eventi avversi da farmaci in pazienti anziani che usufruiscono di assistenza infermieristica locale a domicilio: studio osservazionale retrospettivo***A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Negli ultimi 20 anni la popolazione anziana è aumentata notevolmente (il tasso registrato in Australia è pari al 56%). Parallelamente si è osservata una tendenza verso la gestione domiciliare del paziente anziano insieme all'aumentata necessità di politerapie e di regimi terapeutici complessi richiesti per il trattamento delle patologie, per la gran parte croniche, che comunemente colpiscono tale popolazione (malattie cardiovascolari, diabete, osteoporosi). Tali fattori hanno portato ad un aumento della richiesta dell'assistenza infermieristica locale a domicilio. Il supporto maggiormente richiesto è proprio quello legato alla gestione delle terapie farmacologiche. Evidenze scientifiche suggeriscono che, nell'ambito della popolazione anziana, quella che riceve l'assistenza infermieristica a domicilio è a maggior rischio di problemi farmaco-correlati ed eventi avversi; ciò probabilmente a causa sia dell'ambiente non strutturato sia di difficoltà di comunicazione tra le parti (paziente, caregiver, medico e farmacista) che si realizza in un contesto quale quello domiciliare.

Per tale motivo, scopo di questo studio è stato descrivere le caratteristiche dei pazienti anziani che usufruiscono dei servizi dell'assistenza infermieristica locale australiana per la gestione domiciliare delle terapie farmacologiche e sul tipo di supporto che viene loro fornito. Inoltre, è stata valutata l'incidenza di errori terapeutici ed eventi avversi da farmaci (AEs) in tale sottopopolazione.

Lo studio è stato condotto presso due siti di un'associazione no-profit di assistenza infermieristica domiciliare (*Community nursing services - CNSs*) di Melbourne presso cui afferiscono 120 infermieri registrati, 9 infermieri arruolati e 8 volontari. Sono stati selezionati, in maniera casuale, 100 assistiti di età  $\geq 50$  anni, che hanno usufruito, dal 16 luglio al 12 ottobre 2012, dei servizi assistenziali per la gestione delle terapie farmacologiche. I dati sono stati raccolti retrospettivamente dai registri degli assistiti della CNS e attraverso contatto telefonico con i medici di base (MG) e le farmacie, utilizzando un questionario di raccolta dati. I dati clinici sono stati raccolti dal modulo di presa in carico del paziente da parte della CNS. I farmaci utilizzati dagli assistiti sono stati ottenuti dalle prescrizioni mediche. Le visite domiciliari da parte della CNS, gli errori terapeutici e gli AE sono stati identificati mediante la revisione dei diari clinici e dai registri di dimissione. Per l'analisi dei dati sono stati calcolati gli indici di co-morbilità di Charlson adattati all'età (punteggi  $\geq 5$  indicano un alto rischio di mortalità). L'uso di farmaci associati ad un elevato rischio di AE è stato determinato da un farmacista ricercatore che ha confrontato i farmaci assunti dagli assistiti con una lista predefinita di farmaci definiti "rischiosi". Gli AE sono stati revisionati da un panel di esperti (composto da 3 farmacisti clinici e due infermieri con oltre 15 anni di esperienza ospedaliera e di assistenza alla popolazione anziana) al fine di determinare la relazione causale, la prevenibilità ed il contributo degli stessi al ricovero ospedaliero, utilizzando i criteri-Hallas adattati. La gravità degli AE è stata valutata usando i criteri di Pearson e la causa principale degli stessi è stata definita mediante la classificazione di Hepler e Strand. I dati sono stati analizzati usando SPSS (versione 21, IBM Corporation, USA). L'analisi è stata effettuata usando test descrittivi, con risultati riportati come frequenza e percentuale per le variabili categoriche, mediana e lo scarto interquartile (IQR) per quelle continue.

Dai dati raccolti è emerso che gli assistiti afferenti alla CNS sono stati visitati a domicilio 4-5 giorni in mediana alla settimana. Nella prima settimana il motivo più frequente per cui veniva richiesta la visita a domicilio era la dispensazione di farmaci. Nell'ultima settimana, invece, il motivo più comune è risultato il monitoraggio dell'assunzione dei farmaci. Una minor parte degli assistiti ( $n=16$ ) era in possesso dello schema terapeutico cartaceo relativo ai farmaci prescritti durante la prima settimana dalla presa in carico da parte della CNS; 14 di questi erano scritti a mano da un medico ospedaliero e 2 erano stampati o scritti a mano da un medico di base. I restanti 84 assistiti avevano la ricetta stampata o scritta a mano dal medico di base ( $n=48$ ), dal medico ospedaliero ( $n=27$ ), da specialisti ( $n=1$ ) o da fonti sconosciute ( $n=8$ ). Dai risultati è emerso uno scarso utilizzo dello schema terapeutico cartaceo, con soli 15 assistiti che ne avevano uno al momento della dimissione. Ventidue assistiti avevano più di una

ricetta, utilizzate contemporaneamente. Tale dato è stato riscontrato sia nel corso della prima settimana che nell'ultima a ridosso della dimissione dalla CNS. Le ricette di 85 assistiti sono risultate complete, ovvero riportavano tutti i farmaci assunti dai pazienti. Per 15 assistiti, invece, le ricette includevano solo una parte dei farmaci assunti, in genere solo quelli somministrati per via parenterale. Gli 85 pazienti che avevano la ricetta completa assumevano una mediana di 10 farmaci (IQR 6-13, range 2-26) ed il 66% ne usavano 5 o più. La mediana dei farmaci utilizzati regolarmente per terapia cronica, escludendo dunque i farmaci da utilizzare "al bisogno" o per breve tempo, era 8 (IQR 4-11, range 1-21). Quarantotto assistiti usavano 1 o più farmaci ad alto rischio, più comunemente si trattava di oppiacei (28%), anticoagulanti (17%) e insulina (14%). In generale, per 41 pazienti (41%) sono stati identificati 137 errori terapeutici. Ventitré assistiti (23%) hanno avuto un ricovero ospedaliero non pianificato e di questi, dopo la revisione da parte del panel di esperti, 9 (39,1%) sono risultati possibilmente farmaco-correlati. Cinque pazienti hanno manifestato una reazione avversa da farmaco (ADR) con conseguente consulto specialistico. Un paziente ha avuto sia un ricovero ospedaliero farmaco-correlato che un ADR senza ricovero. In totale, quindi, 13 pazienti (13%) hanno manifestato uno o più AE che hanno determinato o il ricovero ospedaliero o un consulto medico; di questi, 9 AE (64%) sono stati considerati potenzialmente prevenibili. Gli infermieri della CNS hanno preso contatti con i MG degli assistiti o con la farmacia, per 8 pazienti nella prima settimana di gestione e per 1 solo paziente nell'ultima settimana.

I risultati ottenuti dallo studio indicano che i soggetti anziani che usufruiscono dell'assistenza infermieristica domiciliare locale per la gestione delle terapie farmacologiche rappresentano una sottopopolazione fragile con diversi fattori di rischio per eventi avversi da farmaci. Sono state identificate diverse carenze nella gestione della terapie farmacologiche, inclusi lo scarso utilizzo di schemi terapeutici e posologici cartacei nonché l'assenza della multidisciplinarietà nella gestione del paziente. Al fine di migliorare la gestione del paziente anziano ambulatoriale e, al contempo, garantire la sicurezza dei trattamenti farmacologici occorre approntare strategie terapeutiche mirate.

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

**Riferimento bibliografico:** Rohan A. Elliott, Cik Yin Lee, Christine Beanland, Krishna Vakil, Dianne Goeman. Medicine management, medication errors and adverse medication events in older people referred to a community nursing service: a retrospective observational study, *Drugs – Real World Outcomes* (2016) 3:13-24.

---

## 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](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. Andrea Ballerini (Università di Milano)  
Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari)  
Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli)  
Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)  
Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli)  
Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)

---

### **Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

### **Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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](http://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](mailto: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](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@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---