



Newsletter numero 203 del 15.01.2017

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

- Utilizzo dei farmaci antipsicotici in bambini e adolescenti non ospedalizzati in Germania nel periodo 2004-2011
- Switch terapeutico tra differenti inibitori del recettore piastrinico P2Y12
- Uso di statine e insorgenza di dolori muscolari in persone anziane: uno studio sulla popolazione
- Valutazione delle Real-World Experience con Tofacitinib vs Adalimumab, Etanercept, e Abatacept in pazienti con Artrite Reumatoide (RA) esposti precedentemente a terapia con DMARD: dati derivanti da un database amministrativo Americano
- Utilizzo di strategie gastroprotettive per eventi gastrointestinali indotti dai farmaci anti-infiammatori non steroidei in un grande ospedale universitario
- Capecitabine in combinazione con docetaxel nel trattamento di prima linea del cancro del seno metastatico HER2-negativo: uno studio osservazionale
- Attività anti-acne delle piante medicinali italiane usate per il trattamento delle infezioni della pelle
- Sicurezza del nivolumab usato nel trattamento del cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato

Utilizzo dei farmaci antipsicotici in bambini e adolescenti non ospedalizzati in Germania nel periodo 2004-2011*A cura della dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Negli ultimi anni si è osservata una crescita dell'uso di antipsicotici in età pediatrica e in diversi paesi, nonostante i pochi dati sul loro profilo rischio-beneficio in questa fascia d'età e sebbene i bambini trattati con antipsicotici sembrano essere esposti ad un rischio maggiore rispetto agli adulti di eventi avversi extrapiramidali e metabolici. Oltretutto, le poche evidenze esistenti si basano su dati amministrativi relativi solo ad una fetta di popolazione con un livello economico medio alto e senza valutazione dell'uso off-label e delle patologie di base.

Obiettivo di questo studio è stato valutare l'utilizzo pediatrico, in particolare, off-label, dei farmaci antipsicotici in termini di incidenza e prevalenza annuale in un ampio periodo di osservazione.

Come fonte dati è stata utilizzata la banca dati *German Pharmacoepidemiological Research Database* (GePaRD), ampiamente rappresentativa della popolazione tedesca, che include dati provenienti da tre *providers* di assicurazione sanitaria, che forniscono informazioni demografiche, diagnostiche, di prescrizione farmaceutica e ospedalizzazioni.

Nel periodo 2004-2011 è stata identificata una coorte di individui di età inferiore a 18 anni con copertura sanitaria per tutto il periodo di studio, iscritti nel GePaRD dalla nascita fino alla fine dello studio o fino ad eventuale decesso. Con un disegno cross-sectional, sono state calcolate la prevalenza annuale di prescrizione ambulatoriale di antipsicotici per tutto il periodo di studio e l'incidenza annuale relativa agli anni 2005-2011 in una coorte di individui incidenti, ovvero bambini e adolescenti che nel primo anno di osservazione (2004) non avevano avuto alcuna prescrizione di antipsicotici. I farmaci in studio (con codice ATC N05A e N05CM22, promazina) sono stati classificati in antipsicotici tipici e atipici. Sono state considerate tutte le possibili indicazioni d'uso, relative ai disturbi del sistema nervoso e ai disordini mentali e del comportamento. Al fine di valutare l'uso off-label sono stati consultati i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) in termini di intervallo di età consentito, indicazione d'uso approvata e controindicazioni per patologia o per farmaci concomitanti. La prevalenza annuale (su 1000 soggetti) è stata calcolata come il rapporto tra il numero di individui con almeno una prescrizione di antipsicotici sul totale degli individui in quell'anno, mentre l'incidenza annuale (per 10.000 anni-persona) come il rapporto tra il totale degli individui incidenti e la somma degli anni-persona in quell'anno. Le analisi sono state stratificate per range d'età, sesso, classe di farmaco e principio attivo, specializzazione del medico prescrittore.

La popolazione in studio includeva un minimo di 1.993.994 soggetti nel 2004 fino ad massimo di 2.160.541 individui nel 2001. Relativamente alle caratteristiche della popolazione in studio nel 2011, ultimo anno di osservazione ($N= 2.090.135$ individui), è stata osservata una prevalenza del sesso maschile e un'età media di 8,8-9 anni. La prevalenza di uso dei farmaci antipsicotici variava dal 2,03/1000 bambini (IC 95% 1,97-2,09) nel 2006 al 2,61/1000 (2,54-2,68) nel 2011. L'uso degli antipsicotici tipici è diminuito nel tempo (da 1,73/1000 a 0,96/1000 prescrizioni) a fronte di un aumento dell'utilizzo degli atipici da 0,82/1000 a 1,85/1000.

Trend simili sono stati osservati per gli antipsicotici più prescritti. Nel 2004 il 33,6% di tutti gli utilizzatori di antipsicotici ha ricevuto una prescrizione di prometazina, proporzione che si è ridotta al 14,1% nel 2011, rispetto ad una crescita delle prescrizioni di risperidone (54,1%), antipsicotico più prescritto nel 2011.

Relativamente all'età dei bambini trattati, nel 2004 non sono state registrate differenze di utilizzo degli antipsicotici tra i bambini più piccoli di 6 anni [2,42/1000, (95% IC 2,30-2,55)] e quelli più grandi [2,41/1000, (2,33-2,4)]. Per contro, nel 2011 la prevalenza di utilizzo degli antipsicotici nei bambini di età inferiore a 6 anni è diminuita fino allo 0,48/1000 (0,43-0,54) a fronte di un aumento della prevalenza nei bambini più grandi (3,53, 3,44-3,63). Difatti, dal 2004 al 2011 si è osservata una diminuzione da 1223 a 301 del numero totale dei bambini fino ai 5 anni di età trattati con antipsicotici e un aumento da 3372 a 5158 del numero dei bambini di età superiore ai 5 anni. Nel gruppo dei bambini piccoli la prometazina è stato l'antipsicotico più prescritto con uno share tra il 57,9% e l'81,3%, mentre le prescrizioni di risperidone sono aumentate dall'1,1% al 13%. Nel gruppo dei bambini più grandi, l'antipsicotico più prescritto è

stato il risperidone, mentre le prescrizioni di prometazina sono dimezzate dal 22,9% nel 2004 all'11,1% nel 2011.

Relativamente al genere, i maschi sono stati trattati con antipsicotici più frequentemente delle femmine in ogni anno di studio, con valori di prevalenza del 3,67/1000 bambini (3,56-3,78) e dell'1,51/1000 bambine (1,43-1,58) registrati nel 2011.

Nel 2011, i pediatri sono stati tra i medici più prescrittori di antipsicotici (30,1%) seguiti dai neuropsichiatri infantili (27,6%) e dai medici di medicina generale (17,2%).

Le diagnosi più frequentemente riportate sono state "disturbi ipercinetici", con un aumento dal 21,4% nel 2004 al 49% nel 2011, "disturbi della condotta", quasi raddoppiate dal 2004 al 2011 (da 10,9 a 21,4%), "irrequietezza" e "agitazione" (17,8% nel 2005 e 20,6% nel 2011), mentre sono diminuite le diagnosi di "disturbi del sonno" dal 16,2% al 7,9%. Nel 2011 la maggior parte dei bambini trattati (60,9%) presentava due o più diagnosi. In particolare, nei bambini al di sotto dei 6 anni sono state invece riportate principalmente diagnosi di disturbi del sonno, irrequietezza e agitazione.

In tutti i bambini con diagnosi di ipercinesia l'antipsicotico più prescritto era il risperidone, seguito da pipamperone e tiapride.

Per quanto concerne il numero di prescrizioni per paziente sono state osservate differenze tra gli utilizzatori di antipsicotici atipici e tipici. La maggior parte dei bambini che utilizzavano antipsicotici tipici aveva avuto un'unica prescrizione di farmaco (66,6%), il 19,8% tra 2 e 5 prescrizioni, il 13,7% più di 5 prescrizioni. Invece, il 21,1% degli utilizzatori di antipsicotici atipici aveva avuto una sola prescrizione, il 30,5% da 2 a 5 prescrizioni e il 48,4% oltre 5 prescrizioni in tutto il periodo di studio. In generale, è stato osservato un trend in diminuzione del numero di bambini con un'unica prescrizione dal 2004 al 2011.

L'utilizzo off-label degli antipsicotici si è mantenuto tra il 61% nel 2004 e il 62% nel 2011, con un picco del 69,5% nel 2009, ed era attribuibile soprattutto al risperidone prescritto con diagnosi di disturbi ipercinetici.

Il tasso di incidenza dell'uso di antipsicotici è rimasto costante negli anni di studio [13,8/10.000 anni-persona (13,2-14,3) nel 2005 e 13,2/10.000 anni-persona (12,6-13,7) nel 2011], con una diminuzione dell'incidenza d'uso osservata per i tipici [da 10,1 (9,7-10,6) a 6,8 (6,4-7,2)] e un aumento dell'incidenza d'uso per gli atipici [da 4,8 (4,4-5,1) a 8,2 (7,8-8,6)]. L'incidenza era più alta nei bambini che nelle bambine e maggiore nei bambini del gruppo di età di 15-17 anni.

Gli antipsicotici sono prevalentemente prescritti in bambini e adolescenti con disturbi ipercinetici. Ciò, se da un lato ne spiega il loro ampio utilizzo off-label, dall'altro solleva dubbi sul profilo di sicurezza ed efficacia di questi farmaci nella gestione dei disturbi del comportamento nei bambini ipercinetici, in quanto mancano evidenze scientifiche che ne supportino il loro uso. È emersa una marcata diminuzione dell'uso di questi farmaci nei bambini piccoli, ma un'alta percentuale di utilizzo per trattamenti a breve termine che va ulteriormente investigato.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dal German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM).

Parole chiave: antipsicotici, neurolettici, bambini, adolescenti, uso off-label, epidemiologia.

Riferimento bibliografico

Schröder C, et al. Outpatient antipsychotic drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Eur Child Adolesc Psychiatry* DOI 10.1007/s00787-016-0905-7.

Switch terapeutico tra differenti inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La doppia terapia antiaggregante (dual antiplatelet therapy, DAPT) con aspirina e un antagonista del recettore piastrinico P2Y₁₂ rappresenta la base del trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta (acute coronary syndrome, ACS) o sottoposti ad intervento di angioplastica coronarica percutanea (percutaneous coronary intervention, PCI). Anche se il

clopidogrel è ancora l'inibitore del recettore P2Y₁₂ più comunemente usato, nuovi agenti quali il prasugrel ed il ticagrelor sono in grado di fornire effetti antiplastrinici più rapidi e potenti, portando ad una maggiore riduzione delle recidive ischemiche nei pazienti con ACS. Tuttavia questi farmaci sono associati ad un aumentato rischio di sanguinamento ed a costi più elevati. Per tutte queste ragioni, il trattamento di scelta per un paziente con ACS o dopo PCI tiene conto di una moltitudine di fattori, che comprendono la presentazione clinica, le caratteristiche del paziente e le condizioni socio-economiche. In caso di emergenza, come nei pazienti che si presentano con una sindrome coronarica acuta, quando viene iniziata la terapia con doppio antiaggregante, le informazioni sul rischio di eventi ischemici o di sanguinamento, lo stato socio economico, e la propensione all'aderenza alla terapia, non sono generalmente disponibili. Inoltre i pazienti possono sviluppare effetti avversi o presentare precedenti controindicazioni per l'agente utilizzato durante il periodo di trattamento acuto. In tutti questi scenari il passaggio ad un altro agente antiaggregante può essere necessario. Lo switch terapeutico tra inibitori del recettore P2Y₁₂ non è raro nella pratica clinica e rappresenta una sfida a causa delle potenziali interazioni tra farmaci, che possono risultare in inefficace inibizione piastrinica, aumentando così il rischio di complicazioni trombotiche o, al contrario, in potenziale sovradosaggio a causa del sovrapporsi di terapie farmacologiche additive affini, che potrebbe causare un'eccessiva inibizione piastrinica ed un maggiore rischio di sanguinamento. Queste considerazioni sono ulteriormente rafforzate dalla recente introduzione nella pratica clinica di un inibitore del recettore P2Y₁₂ somministrabile per via endovenosa: il cangrelor.

Lo scopo di questo studio era di fornire una revisione della letteratura medica sullo switch terapeutico tra farmaci antiplastrinici basati sull'inibizione del recettore P2Y₁₂ e di dare considerazioni pratiche per l'eventuale cambiamento di terapia in pazienti che richiedono una doppia terapia antiaggregante.

Le differenti proprietà farmacologiche degli inibitori del recettore dell'ADP P2Y₁₂ hanno un ruolo chiave nel rischio di interazioni farmacologiche quando si passa da un agente all'altro. In particolare risulta importante il loro sito di legame con il recettore P2Y₁₂ (competitivo vs non competitivo), l'emivita farmacologica, e le velocità di insorgenza e di termine dell'azione terapeutica. Il clopidogrel, tienopiridina di seconda generazione, è un profarmaco che dopo l'assorbimento intestinale è idrolizzato fino all'85% in un metabolita acido inattivo dalla carbossilesterasi-1. Il restante 15% del profarmaco richiede un processo di ossidazione a 2-steps coinvolgente multipli isoenzimi della famiglia del citocromo epatico P-450, principalmente il CYP2C19, per generare un metabolita attivo. In seguito, il metabolita attivo del clopidogrel blocca irreversibilmente il sito di legame dell'ADP del recettore P2Y₁₂.

L'attivazione del recettore P2Y₁₂ svolge un ruolo fondamentale nella trombosi patologica, ed una terapia basata sul clopidogrel ha rappresentato per più di un decennio il cardine della prevenzione secondaria nei pazienti con sindrome coronarica acuta o sottoposti ad intervento di PCI. Il prasugrel è una tienopiridina di terza generazione con un profilo farmacologico più favorevole rispetto al clopidogrel. Il metabolismo del prasugrel è più efficiente dato che richiede solo un'ossidazione epatica per generare il metabolita attivo. Pertanto, anche se il metabolita attivo del prasugrel è equipotente a quello derivato dal clopidogrel, la sua concentrazione plasmatica disponibile è superiore, e si traduce in effetti inibitori piastrinici più rapidi, potenti e prevedibili rispetto al clopidogrel. I metaboliti attivi del tienopiridine sono instabili, con una breve emivita e rapidamente eliminati se non legano al target farmacologico. Dato il legame irreversibile, il tempo di recupero dopo il trattamento è approssimativamente equivalente alla durata della vita ematica delle piastrine, anche se è leggermente più lungo dopo la sospensione del prasugrel (7 giorni) rispetto al clopidogrel (5 giorni).

Sono ora disponibili per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica, inibitori reversibili quali il ticagrelor ed il cangrelor. Il ticagrelor è una ciclopentile-triazolopiridinamina orale, ad azione diretta e reversibile che non richiede il metabolismo epatico, anche se circa il 30% degli effetti del ticagrelor derivano da metaboliti attivi generati attraverso il CYP3A4-5. Il suo legame al recettore è reversibile e presenta una emivita di 7-12 ore, richiedendo una doppia somministrazione giornaliera per garantire una copertura completa farmacologica. A differenza dei metaboliti attivi delle tienopiridine, che bloccano direttamente il sito di legame ADP sul recettore P2Y₁₂, il ticagrelor si lega reversibilmente in maniera non competitiva ad un sito diverso del recettore ed agisce attraverso un meccanismo allosterico per impedire la

trasduzione del segnale mediata da proteine G. Grazie al suo rapido assorbimento e all'attività diretta, il ticagrelor è caratterizzato da effetti farmacodinamici più rapidi, potenti, e prevedibili rispetto al clopidogrel. Il cangrelor è un analogo dell'ATP somministrabile endovena, che è in grado di esercitare il suo effetto senza bisogno di biotrasformazione metabolica. Inibisce reversibilmente ed in modo dose-dipendente il recettore P2Y₁₂, ottenendo un'inibizione piastrinica rapida e potente. Inoltre, il cangrelor ha una breve emivita plasmatica (3-6 minuti) perché è prontamente inattivato attraverso defosforilazione. Questo garantisce un recupero della funzione piastrinica più rapido (30-60 minuti) dopo la sospensione dell'infusione endovenosa, per un migliore controllo dell'attività farmacologica.

In assenza di prove cliniche validate in uno studio specificamente progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia delle differenti strategie di switch farmacologico, la scelta sulla migliore modalità di cambiamento della terapia si basa su analisi di sperimentazioni cliniche e studi di farmacodinamica. La strategia per passare da un agente antiplastrinico ad un altro può variare a seconda dello scenario clinico in cui si verifica il cambiamento, che può avvenire in fase acuta o cronica. La fase acuta è solitamente definita come i primi 7 dopo l'evento acuto di ACS, fino al trentesimo giorno. Questo è il periodo in cui è più probabile che si verifichi la trombosi dello stent in caso di mancanza di protezione.

Il passaggio da clopidogrel a ticagrelor è stato verificato in circa la metà dei pazienti arruolati nello studio PLATO utilizzando una dose di carico di 180 mg indipendentemente dal tempo di somministrazione dell'ultima dose di clopidogrel, seguita da una dose di mantenimento di 90 mg somministrata 12 ore dopo la dose di carico.

Di conseguenza, nella fase acuta, un approccio parallelo dovrebbe essere applicato ogni volta che si passa da una terapia con clopidogrel ad una basata su ticagrelor. Poiché mancano degli studi clinici che valutano l'utilizzo di ticagrelor in pazienti con presentazione clinica più stabile, basati su un trattamento diretto con il regime di mantenimento, senza precedenti dosi di carico, è ragionevole considerare come dosaggio di partenza 90 mg presi due volte al giorno. Inoltre è meglio iniziare questo trattamento con l'inizio della successiva dose programmata di mantenimento, che è circa 24 ore dalla somministrazione dell'ultima dose di clopidogrel.

Lo switch terapeutico da clopidogrel a prasugrel non è stato esplorato nello studio TRITON-TIMI 38. Sulla base dei risultati degli studi di farmacodinamica, il passaggio da clopidogrel a prasugrel nella fase acuta dovrebbe avvenire con l'utilizzo di 60 mg di dose di carico a prescindere dei tempi di ultima dose di clopidogrel, perché in questa fase è necessaria un'inibizione piastrinica veloce e potente. L'utilizzo di una dose di mantenimento di 10 mg circa, 24 ore dall'ultima dose di clopidogrel sembra tuttavia un'opzione ragionevole quando è richiesto un cambiamento nella fase cronica.

Sulla base dei dati disponibili limitati a studi clinici sulla farmacodinamica dei composti antiaggreganti, ogni volta che si passa da prasugrel o ticagrelor a clopidogrel, è necessario somministrare una dose di carico di 600 mg di clopidogrel data la sua imprevedibile azione antiplastrinica. Anche se la tempistica ottimale di sostituzione dopo l'ultima dose di ticagrelor o prasugrel è sconosciuta, sembrerebbe meglio aspettare 24 ore dopo l'ultima dose di mantenimento perché questo potrebbe impedire eventuali interazioni farmacologiche con ticagrelor e consentire alle nuove piastrine rilasciate in circolazione di essere esposte al metabolita attivo del clopidogrel.

Nella fase cronica dopo una sindrome coronarica acuta, può essere ragionevole per passare da prasugrel a clopidogrel con una dose di mantenimento di 75 mg, senza utilizzare una dose di carico, perché non è ancora stata descritta nessuna interazione tra i due farmaci tienopiridinici. Le caratteristiche farmacologiche dei composti e studi di farmacodinamica suggeriscono che vi è potenziale interazione farmacologica nel passaggio da ticagrelor a prasugrel, che può essere attenuata con l'uso di un 60 mg di dose di carico di prasugrel, mentre il passaggio ad una dose di mantenimento di 10 mg dovrebbe essere evitato.

Inoltre, aspettare 24 ore dopo l'ultima dose di mantenimento di ticagrelor prima di somministrare una dose di carico di 60 mg di prasugrel potrebbe essere una valida opzione, in quanto questa finestra temporale permette di eliminare la restante concentrazione di ticagrelor e del suo metabolita.

Il passaggio da prasugrel a ticagrelor è associata a livelli transitori più elevati di inibizione piastrinica. Pertanto questo cambiamento terapeutico può essere eseguito senza alcuna preoccupazione sull'eventuale interazione farmaco-farmaco, con una dose di mantenimento di 90 mg due volte al giorno, senza la necessità di una dose di carico. L'uso di una dose di carico

può tuttavia essere considerata quando lo switch farmacologico si verifica al momento dell'intervento percutaneo coronarico nei pazienti con sindrome coronarica acuta, poiché questo assicura un blocco continuo dei recettori P2Y₁₂.

In caso di necessità di utilizzare una terapia endovenosa con cangrelor, l'infusione di cangrelor può essere avviata in qualsiasi momento durante la transizione da qualsiasi altro inibitore orale del recettore P2Y₁₂. Quando invece si passa da cangrelor ad una tienopiridina (clopidogrel o prasugrel), queste devono essere somministrate subito dopo l'interruzione del cangrelor per evitare una interazione farmacodinamica, mentre il ticagrelor può essere somministrato prima, durante o dopo l'infusione cangrelor.

Lo switch farmacologico tra terapie con antiaggreganti piastrinici antagonisti del recettore P2Y₁₂ è un evento comune nella pratica clinica. L'attuale disponibilità di differenti molecole consente più opzioni di trattamento, ma l'impatto clinico di queste strategie di switch farmacologico non è pienamente validato per la mancanza di studi adeguati a testarne sicurezza ed efficacia. Anche se negli studi eseguiti finora non sono stati riscontrati eventi avversi rilevanti, è fondamentale valutare ogni volta la necessità clinica dell'eventuale switch terapeutico.

Parole chiave:

P2Y₁₂ Inibitori, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor, switch terapeutico.

Conflitto di interessi:

DJA è consulente, revisore scientifico, e riceve fondi per la ricerca da industrie farmaceutiche che hanno prodotti nell'area terapeutica descritta nella pubblicazione. Nessuno degli altri autori ha dichiarato la presenza di eventuale conflitto di interessi direttamente connesso al presente studio.

Riferimenti bibliografici:

Switching P2Y₁₂ Receptor Inhibiting Therapies

Fabiana Rollini, MD, Francesco Franchi, MD, Dominick J. Angiolillo, MD, PhD

Intervent Cardiol Clin 6 (2017) 67-89; <http://dx.doi.org/10.1016/j.iccl.2016.08.006>

Uso di statine e insorgenza di dolori muscolari in persone anziane: uno studio sulla popolazione

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Le statine sono tra i farmaci più largamente usati nel mondo occidentale. L'uso di statine è associato nel 10%-23% della popolazione a effetti collaterali non gravi come lievi dolori muscolari. È stato dimostrato che l'avanzare dell'età è associato ad un aumento del rischio di insorgenza di disordini muscolari. Considerando il fatto che la maggior parte degli studi clinici esclude i pazienti con età superiore ai 75 anni, il rapporto rischio benefico di questi farmaci per questa fascia d'età risulta meno chiaro.

Questo studio valuta il rapporto tra l'uso di statine e l'insorgenza di problemi muscolari riportati dai pazienti stessi nella popolazione anziana.

Questo studio fa parte di un più grande studio svolto in Olanda denominato ISCOPE. 12066 pazienti sono stati inizialmente selezionati. Di questi 590 sono stati esclusi poiché affetti da patologie troppo gravi. I rimanenti pazienti hanno ricevuto un questionario, e 7285 lo hanno completato e rispedito. Di questi 4355 sono risultati eleggibili per questo studio. Questo gruppo di pazienti è rappresentativo della popolazione generale.

Nel questionario di *screening* una delle domande poste era "In questo momento, quale problema di salute limita maggiormente la tua vita quotidiana?". Tra le risposte, redatte sottoforma di testo libero, sono state selezionate quelle relative ai disturbi muscolari.

L'età media della popolazione era 80,3 anni, il 60,8% era di sesso femminile e il 28,5% aveva una storia di precedenti problemi cardiovascolari. Il 29% della popolazione presa in considerazione era in terapia con statine (simvastatina 53%, atorvastatina 24%, pravastatina

15%). Il 2,7% della popolazione ha riportato problemi muscolari, ma non vi è stata differenza statistica tra gli utilizzatori di statine e i non utilizzatori (3,3% vs. 2,5%, $p=0,18$). Dopo aver normalizzato relativamente ad età e sesso dei partecipanti, non si è rilevata ugualmente differenza tra i due gruppi.

Stratificato la popolazione per storia di patologie cardiovascolari, non è stata comunque riportata differenza tra utilizzatori di statine e non utilizzatori.

Basandosi sui dati di questo studio, l'insorgenza di problemi muscolari riportati dai pazienti stessi nella popolazione anziana non è associato con l'utilizzo di statine.

Parole chiave: Statine, dolori muscolari, popolazione anziana.

Riferimenti bibliografici: van der Ploeg MA, Poortvliet RK, van Blijswijk SC, den Elzen WP, van Peet PG, de Ruijter W, Blom JW, Gussekloo J. *Statin Use and Self-Reported Hindering Muscle Complaints in Older Persons: A Population Based Study* Plos One. 2016.

Conflitto d'interessi: nessuno

Valutazione delle *Real-World Experience* con Tofacitinib vs Adalimumab, Etanercept, e Abatacept in pazienti con Artrite Reumatoide (RA) esposti precedentemente a terapia con DMARD: dati derivanti da un database amministrativo Americano

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune cronica, progressiva e invalidante che colpisce 1,5 milioni di persone negli Stati Uniti e presenta un onere economico elevato. L'obiettivo attuale del trattamento è quello di raggiungere una bassa attività di malattia o la sua remissione. I criteri di risposta precoce della American Rheumatism Association includono una definizione di "remissione"; tuttavia, al momento, le terapie sono raramente in grado di raggiungere questi bassi livelli di attività. Nella pratica contemporanea, vi è una maggiore possibilità di limitare o eliminare i segni e sintomi clinici, come esemplificato nei criteri di risposta booleani della American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism. Il pilastro della terapia iniziale dei farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) è il metotrexato (MTX), che riduce i segni e i sintomi dell'artrite reumatoide e rallenta la progressione del danno articolare. Tuttavia, l'uso intensivo del MTX in monoterapia porta alla remissione solo in un terzo dei pazienti. La somministrazione di MTX e DMARD biologici è in grado di ottimizzare l'efficacia, portando al miglioramento della condizioni di vita di molti pazienti affetti da artrite reumatoide. Tuttavia, solo un terzo raggiunge la remissione clinica. I principali DMARD biologici sono i seguenti: inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi): adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (IFX), certolizumab pegol (CZP), e golimumab (GOL); un inibitore del recettore per l'interleuchina (IL) -6: tocilizumab (TCZ); un inibitore del recettore di IL-1: Anakinra (ANK); un anticorpo monoclonale anti-CD20 riducente le cellule B: Rituximab (RTX); e un inibitore della co-stimolazione dell'ANTIGENE 4 dei linfociti T citotossici: abatacept (ABA). I TNFi possono essere inefficaci in alcuni pazienti a causa di variazioni individuali nella risposta fisiopatologica o differenze nella citochina predominante che media la malattia. I pazienti possono sviluppare la perdita di efficacia secondaria in seguito alla produzione di auto-anticorpi e hanno necessità di DMARD sintetici convenzionali concomitanti (csDMARD) e l'incremento della dose, e ciò avviene più comunemente con IFX e ADA. L'uso di DMARD biologici può anche essere limitato dalla somministrazione endovenosa o sottocutanea, che risulta scomoda e associato a reazioni nel sito di iniezione, costi ingenti, e problemi di conformità se le dosi sono ridotte a causa della paura di effetti avversi o intolleranza reale. Tofacitinib è un inibitore orale della Janus chinasi (JAK) per il trattamento della artrite reumatoide. Tofacitinib 5 mg due volte al giorno e, più recentemente, il dosaggio una volta al giorno è stato approvato negli Stati Uniti negli adulti con artrite reumatoide attiva da moderata a grave e una inadeguata risposta/intolleranza al MTX e può essere somministrato da solo o con csDMARD.

L' American College of Rheumatology ha pubblicato nel 2015 delle linee guida aggiornate che raccomandano tofacitinib (e DMARD biologici) per i pazienti affetti da artrite reumatoide che hanno risposta inadeguata ai csDMARD. Per i pazienti con risposte inadeguate al loro primo DMARD, l' American College of Rheumatology raccomanda DMARD biologici diversi da TNFi prima dell'utilizzo di TNFi e tofacitinib; tuttavia, questo è supportato da prove di basso livello.

In questo studio, sono stati utilizzati dati amministrativi degli Stati Uniti per confrontare le caratteristiche dei pazienti, i modelli di trattamento, ed i costi in pazienti con artrite reumatoide trattati con tofacitinib o DMARD biologici comuni seguenti ad un precedente trattamento con DMARD biologici.

È stata effettuata una analisi retrospettiva tra il 1 novembre 2012 e il 31 ottobre 2014 in una coorte di pazienti di età ≥ 18 anni con artrite reumatoide (classificazione internazionale delle malattie, codici ICD-9-CM 714.0x-714.4x e 714,81) e 1 o più prescrizioni di tofacitinib (come prima scelta) o di un DMARD biologico per via endovenosa e sottocutanea (TNFi :ADA, ETN, IFX, CZP, e GOL) e non TNFi: ABA, RTX, TCZ e ANK). L'evento di riferimento è stato il primo utilizzo di tofacitinib o di un DMARD biologico in pazienti con una prescrizione continua ≥ 12 mesi prima e ≥ 12 mesi dopo il trattamento e che soddisfacevano gli altri criteri di selezione. Sono stati esclusi i pazienti che mostravano un altro stato infiammatorio per il quale sono stati utilizzati DMARD biologici (morbo di Crohn [555.xx], colite ulcerosa [556.xx], spondilite anchilosante [720.0x], psoriasi [696.1x], e artrite psoriasica [696.0x]) nei 12 mesi precedenti la data di riferimento e precedente uso di farmaci DMARD da soli o associati a tofacitinib. Tra i pazienti che hanno ricevuto 1 DMARD biologico prima della data di riferimento, coloro che hanno iniziato il trattamento con tofacitinib sono stati confrontati con quelli che avevano iniziato ADA, ETN, o ABA. La monoterapia è stata definita come assenza di utilizzo di DMARD sintetici convenzionali entro 90 giorni post-index. La persistenza è stata valutata utilizzando un vuoto di 60 giorni. L'aderenza è stata valutata utilizzando la proporzione di giorni coperti, mentre i costi totali correlati all'artrite reumatoide, alla farmacia e alle spese mediche sono stati valutati nei periodi pre e post-index di 12 mesi. I modelli di trattamento ed i costi sono stati adeguati utilizzando modelli lineari, tra cui una serie comune di variabili clinicamente rilevanti di interesse (ad esempio, precedenti trattamenti per artrite reumatoide).

Nel complesso, 392 pazienti hanno iniziato una terapia con tofacitinib, 178 pazienti con ADA, 118 con ETN e 191 pazienti con ABA. I pazienti ricevuti tofacitinib erano più anziani rispetto ai pazienti ADA ($P=0,0153$) e hanno riportato una percentuale più bassa di pazienti Medicare supplementari rispetto ai pazienti ABA ($P = 0,0095$). L'utilizzo di DMARD biologico nei 12 mesi precedenti la data di riferimento è stato maggiore nei pazienti tofacitinib (77,6%) rispetto alle coorti DMARD (47,6% -59,6%). I pazienti con tofacitinib mostravano dei costi superiori nei 12 mesi di pre-index rispetto coorti bDMARD (tutti $P < 0,0001$) e un maggior ricorso alla monoterapia ($p = 0.0080$ vs ABA). La proporzione di giorni coperti media PDC è stata di 0,55 per tofacitinib contro 0,57 (ADA), 0,59 (ETN), e 0,44 (ABA; $p = 0.0003$). Le analisi corrette hanno generato risultati simili a quelli dei modelli di trattamento non corretti per variabili clinicamente rilevanti. Dopo 12 mesi dalla data indice, tofacitinib ha riportato costi totali inferiori medi (\$ 23.568) rispetto ad ADA (\$ 29.278; $P < 0.0001$), ETN (\$ 26.885; $P = 0,0248$), e ABA (\$ 30.477; $P < 0,0001$).

In questo studio, tofacitinib è risultato essere più comunemente usato come monoterapia e ha mostrato persistenza e aderenza almeno comparabile e costi totali più bassi rispetto ad ADA, ETN, e ABA.

Le principali limitazioni dello studio riportate sono: i dati provengono da richieste a pagamento e pertanto, non indicano che il paziente abbia assunto effettivamente il farmaco.

Allo stesso modo, un periodo di "nessuna richiesta" potrebbe non indicare mancata aderenza ma l'interruzione temporanea del trattamento.

Eventuali errori di codifica potrebbero anche aver influenzato la capacità di rilevare l'uso di tutte le risorse di assistenza sanitaria. Inoltre, non erano presenti dati su anamnesi, gravità clinica, indicatori di esito, o ragioni per l'interruzione, ma avendo analizzato un periodo di richieste ≥ 12 mesi è stata utilizzato tutta la storia disponibile dei pazienti. Inoltre, è possibile che sia stato sottovalutato un precedente uso di DMARD biologici tra i gruppi di trattamento,

non avendo valutato le richieste superiori ad 1 anno; tuttavia non vi erano differenze significative tra i gruppi di trattamento. Nel valutare i modelli di trattamento, è spesso necessario effettuare un adeguamento per giorni di approvvigionamento per affrontare l'eventuale inesattezza e una interpretazione variabile nei giorni di fornitura per le prescrizioni mensili dei preparati iniettabili rispetto alle terapie orali. In questo studio, questo problema è stato affrontato regolando i giorni di approvvigionamento ai 28 giorni di approvvigionamento più vicini. Ciò ha avuto un impatto minimo sui DMARD biologici, dal momento che il 94% di quelle prescrizioni erano di 28 o 84 giorni, e non hanno richiesto un adeguamento. Al contrario, per tofacitinib, i giorni di fornitura corretti potrebbero risultare inferiori rispetto ai giorni di utilizzo reale poiché il 98% delle prescrizioni tofacitinib erano di 30 giorni o di 90 giorni. Essendo un'opzione di trattamento disponibile recentemente, le prescrizioni di tofacitinib potrebbero essere state influenzate da bias, per cui i pazienti potrebbero aver avuto una maggiore probabilità di ricevere tofacitinib per una precedente inadeguata risposta / intolleranza ai csDMARD e DMARD biologici. Infine, avendo selezionato pazienti alla prima esperienza con tofacitinib, è possibile che sia introdotto un bias riguardante la reale esperienza con i DMARD biologici

Parole chiave: tofacitinib, artrite reumatoide, studio osservazionale retrospettivo

Conflitto di interesse: alcuni autori risultano impiegati Pfizer

Riferimento bibliografico

Harnett, J et al. Evaluation of Real-World Experience with Tofacitinib Compared with Adalimumab, Etanercept, and Abatacept in RA Patients with 1 Previous Biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(12):1457-71.

Utilizzo di strategie gastroprotettive per eventi gastrointestinali indotti dai farmaci anti-infiammatori non steroidei in un grande ospedale universitario

A cura del Dott. Luca Gallelli

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono usati per alleviare il dolore e l'infiammazione sia acuta che cronica. Tuttavia, l'efficacia clinica dei FANS è spesso controbilanciata dallo sviluppo di eventi avversi anche gravi a livello renale, cardiovascolare e gastrointestinale. Per ridurre la tossicità gastrointestinale, molte linee guida consigliano varie strategie gastroprotettive spesso disattese nella pratica clinica.

Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare i fattori di rischio per eventi gastrointestinali in utilizzatori di FANS e di valutare l'adeguatezza delle strategie gastroprotettive utilizzate in un grande ospedale della Malesia.

È stato effettuato uno studio cross-section osservazionale su pazienti reclutati valutando le prescrizioni dei FANS in farmacia ambulatoriale, da aprile 2013 a maggio 2015, presso l'ospedale maggiore della Malesia. I FANS disponibili presso tale farmacia erano: diclofenac sodico, meloxicam, indometacina, acido mefenamico, celecoxib ed etoricoxib

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Medico dell'Università della Malesia (numero di riferimento: 956,88). Per garantire l'anonimato, il nome dei partecipanti non era indicato nel questionario. Tutti i partecipanti hanno prestato il consenso informato scritto.

Criteri di inclusione: pazienti con età maggiore di 21 anni, capaci di parlare in inglese, malese o cinese, che hanno utilizzato almeno 1 FANS per almeno 2 settimane.

Criteri di esclusione: prescrizione di un FANS al bisogno, o per un periodo <2 settimane, uso di aspirina senza FANS, presenza di gravi comorbidità come stroke, trauma grave, deficit cognitivo.

L'end point primario erano tipo e numero di fattori di rischio gastrointestinali tra gli utilizzatori dei FANS e i tipi di strategie gastroprotettive prescritte.

Sono state usate come referenze le linee guida dell'American College of Gastroenterology (ACG) per la prevenzione delle ulcere legate alla somministrazione dei FANS che hanno indicato l'uso degli inibitori di pompa protonica e degli antiH2 come strategia gastroprotettiva. In particolare, le dosi di IPP raccomandate per la gastroprotezione erano omeprazolo (20 mg/die), pantoprazolo (20 mg/die), esomeprazolo (20 mg/die). La dose indicata per gli anti H2 era 300 mg di ranitidina/12h.

I pazienti reclutati nello studio compilavano un questionario strutturato che conteneva informazioni su fattori di rischio gastrointestinali: storia di ulcera gastrica; età > 65 anni; uso concomitante di anticoagulanti, di corticosteroidi, di aspirina a basse dosi, di antiaggreganti, di FANS multipli o di alte dosi di FANS. Dati relativi alla storia clinica dei pazienti, all'uso di FANS ed alle comorbilità erano limitati a quelli disponibili nelle cartelle cliniche dell'ospedale; pertanto per i pazienti provenienti da altri ospedali questi dati non erano disponibili.

Nel periodo indicato sono state esaminate 9535 prescrizioni con FANS e di queste solo 1180 presentavano i criteri di inclusione ma solo 561 erano disponibili a partecipare e di questi solo 409 sono stati inclusi nell'analisi finale (40% Maschi), con una età media di 52,3 anni. I FANS più usati sono stati il diclofenac sodico (44,3%), il celecoxib (34,2%), il meloxicam (14,4%), l'etoricoxib (5,6%) e l'indometacina (0,5%). Inoltre l'1% dei pazienti ha avuto prescritta una associazione tra diclofenac e meloxicam (0,2%), tra diclofenac e indometacina (0,2%) o tra diclofenac e celecoxib (0,5%).

Dei 409 pazienti arruolati, l'83,1% ha almeno un fattore di rischio gastrointestinale tra cui i più comuni sono stati alta dose di FANS (69,2%), età >65 anni (22%) uso concomitante di aspirina a basso dosaggio (11,7%).

Nei pazienti a basso rischio gastrointestinale, nel 40,6% dei casi è stata adottata una strategia appropriata mentre nel 59,4% è stata utilizzata una terapia inappropriata tra cui: uso di cox-2 inibitori (39,1%) e anti H2 a basso dosaggio (5,8%).

Nei pazienti a rischio gastrointestinale moderato, invece, il trattamento è stato appropriato nel 31,5% dei pazienti [28,7% uso di cox-2 inibitori o dose standard di IPP (1%), o alto dosaggio di IPP (1,9%)], mentre è stato inappropriato nel 68,2% [52,9% nessuna terapia; 12,1% sotto-dosaggio in particolare di antiH2 (2,5%); sovra-dosaggio 3,2% tra cui cox-2+IPP 2,9%].

Infine, nei pazienti ad alto rischio gastrointestinale, il trattamento è stato appropriato nel 7,7% dei casi (COX-2 inibitori + IPP) mentre è stato inappropriato nel 92,3% [46,15% nessuna terapia; 46,15% sotto-dosaggio]

Dai risultati dello studio, si evince che, nel 70% dei pazienti ad alto rischio di eventi gastrointestinali che utilizzano i FANS il trattamento gastroprotettivo è stato inappropriato. Comunque, ulteriori studi sono necessari per migliorare la sicurezza prescrittiva dei FANS nella pratica clinica.

Parole chiave: Anti-infiammatori, IPP, gastroprotezione

Conflitto di interessi: Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.

Lo studio è stato completamente sponsorizzato dal Postgraduate Research Grant from the University of Malaya (PG017-2013A).

Riferimenti bibliografici

Lee et al. Utilization of gastroprotective strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal events in a major teaching hospital. Ther Clin Risk Manag. 2016, 12: 1649-1657.

Capecitabine in combinazione con docetaxel nel trattamento di prima linea del cancro del seno metastatico HER2-negativo: uno studio osservazionale*A cura della prof.ssa Angela Ianaro*

La capecitabina è un derivato del 5'-deossi-S-fluoro uridin carbonato, assorbito dal tratto gastrointestinale come pro-farmaco. La trasformazione della capecitabina nel composto attivo il 5-FU, richiede 3 passaggi successivi. Nel terzo e conclusivo passaggio l'enzima timidina fosforilasi (TP) svolge un ruolo fondamentale. L'enzima è presente sia nelle cellule normali che tumorali, ma poiché i suoi livelli di espressione aumentano notevolmente nei tessuti tumorali, l'attivazione del pro-farmaco e la relativa concentrazione sono aumentate nei tessuti cancerosi rispetto a quelli normali. Ciò determina un effetto relativamente selettivo ed una minore tossicità sistemica rispetto alla somministrazione endovenosa del 5-FU. In letteratura sono presenti dati che dimostrano un effetto sinergico della capecitabina con altri agenti anti-tumorali come i taxani. Il docetaxel, secondo alcuni dati recenti, induce l'attività del TP nelle cellule cancerose aumentando l'efficacia della capecitabina e potenziando l'inibizione della crescita del tumore in modelli di cancro del colon e di cancro del seno. La terapia di combinazione della capecitabina (Xeloda®, Roche) con il docetaxel (XT) appare una scelta razionale per il trattamento del cancro del seno metastatico (MBC) in pazienti che hanno ricevuto precedentemente terapia con antracicline.

Scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'efficacia e la tollerabilità della terapia capecitabina più docetaxel (XT) come trattamento di prima linea del cancro del seno metastatico HER2-negativo.

XEBRA è uno studio prospettico, aperto, non randomizzato, a braccio singolo, multicentrico osservazionale condotto in Ungheria. Lo studio non aveva specifici criteri di inclusione. Tutte le pazienti con cancro del seno metastatico HER2-negativo che avevano precedentemente ricevuto una chemioterapia adiuvante o neo-adiuvante con antracicline e che potevano essere trattate con il protocollo XT in accordo con le caratteristiche dei prodotti erano considerate eleggibili. Lo studio non aveva criteri di esclusione, ma erano escluse dal trial pazienti che presentavano controindicazioni all'utilizzo della capecitabina. I dati, dopo l'arruolamento, erano raccolti prospetticamente in 11 centri di oncologia ungheresi. La scelta della terapia era decisa da un gruppo di oncologi prima dell'inclusione nello studio. Alla prima consultazione i dati demografici, l'anamnesi e i dati specifici della malattia (cancro del seno: data della diagnosi, stadio iniziale, parametri immuno-istologici, chirurgia, radioterapia e terapia sistemica, intervallo libero da malattia dopo terapia adiuvante [DFI], data di individuazione e localizzazione delle metastasi) erano raccolti ed estratti dai files elettronici delle pazienti. Successivamente tutte le informazioni sulla terapia con il protocollo XT incluso efficacia e eventi avversi erano raccolti dai files elettronici delle pazienti. Il follow-up era continuato fino alla progressione della malattia o alla morte della paziente, dal ritiro del consenso, perdita di contatto con la paziente o chiusura dello studio, in base a quale evento si verificasse prima. L'endpoint primario era la progressione libera da malattia (PFS). La PFS era definita come il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la rilevazione della progressione della malattia o la morte. Obiettivi secondari includevano: il fallimento terapeutico (TTF), definito come l'intervallo di tempo trascorso tra l'inizio e la fine di tutti i trattamenti medici come conseguenza di qualunque motivo incluso: progressione della malattia, tossicità, o morte del paziente; il grado di risposta totale (ORR); il grado di beneficio clinico (CBR); modifica della dose di capecitabina; media della durata del trattamento e profilo di tossicità. Gli eventi avversi seri (SAEs) erano classificati in accordo con il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Tra il dicembre 2012 e il dicembre 2013, 46 pazienti erano arruolate nello studio. Le pazienti e le caratteristiche relative ai tumori erano analizzate per 45 pazienti eleggibili, mentre una sola paziente non eleggibile era inclusa solo negli studi di sicurezza. L'età media \pm SD era pari a 58.6 ± 11.4 anni (mediana: 59.0 anni, range 35-83 anni). Molte delle pazienti (n=35, 79.5 %) erano in post-menopausa, e 15 (33.3 %) avevano più di 65 anni al momento dell'arruolamento. L'età media \pm SD della popolazione al momento della diagnosi di cancro al seno era di 53.2 ± 11.2 anni (mediana: 54.0 anni, range: 31-81 anni), e 22 pazienti (48.9 %) avevano una malattia allo stadio 3 al momento della diagnosi. La diagnosi istologica era carcinoma duttale invasivo in 40 pazienti (88.9 %), cancro lobulare invasivo in 4

casi (8.9 %), mentre in 1 (2.2 %) la diagnosi era di carcinoma misto. I tre quarti della popolazione (77.8 %) erano positivi al recettore degli estrogeni (ER) e il 60.0 % positivi al recettore per il progesterone (PR), 9 (20.5 %) erano tripli negativi. Molte delle pazienti (36, 80.0 %) avevano avuto resezione chirurgica a 34 pazienti (75.6 %), avevano ricevuto radioterapia. Tutte le pazienti avevano ricevuto cicli di chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. In un caso non c'erano dati disponibili. Ventinove pazienti (64.4 %) ricevevano trattamento adiuvante endocrino. Metà dei pazienti (48.9 %) avevano DFI >2 anni, e un terzo (33.3 %) mostrava un DFI <1 anno. In 27 pazienti (60 %) la capecitabina era somministrata per via orale ad una dose iniziale di 1250 mg/m² due volte al giorno nei giorni 1-14, seguito da un settimana libera dal farmaco. All'inizio dello studio, l'80.0 % delle pazienti (36 pazienti) riceveva 75 mg/m² di docetaxel in infusione endovenosa una volta al giorno a partire dal giorno ogni 3 settimane. La mediana della progressione libera da malattia (PFS) era pari a 9.9 ± 3.0 mesi. La migliore risposta era la remissione completa che si verificava in 1 caso e la remissione parziale (PR) che si otteneva in 12 casi (26.7 %); malattia stabile si raggiungeva in 20 pazienti (44.4 %). La progressione della malattia (PD) si osservava in 18 casi (40.0 %). Pertanto la ORR era pari al 28.9 %, mentre la CBR era pari al 73.3 %. In accordo con i dati iniziali dei pazienti i sintomi iniziali correlati al tumore miglioravano o scomparivano in 16 pazienti (35.6 %), in 19 casi (42.2 %), comunque peggioravano o persistevano. Non c'erano dati disponibili per 10 pazienti. L'intervallo di tempo fino al fallimento terapeutico era in media pari a 4.6 ± 5.1 mesi. Il trattamento era interrotto nel 35.6 % delle pazienti a causa della progressione della malattia e nel 20.0 % a causa della comparsa di eventi avversi (AE). Sono stati riportati 73 AEs in 33 pazienti di cui 13 con eventi avversi seri (SAE). I più comuni AE erano: sindrome della mano e del piede (26.1 %), neutropenia (21.7 %), mucositi (8.7 %), e diarrea (6.5 %). Quindici degli AEs riportati (20.6 %) erano tipici della terapia combinata XT mentre 21 (28.8 %) e 26 (35.6 %) erano attribuiti alla capecitabina ed al docetaxel, rispettivamente.

Conclusione: questo studio ha evidenziato che l'efficacia ed il profilo di sicurezza del regime chemioterapico XT dimostrata in questo studio sono consistenti con i risultati riportati in studi clinici randomizzati ovvero che il regime chemioterapico XT come terapia di prima linea migliora la PFS nel cancro del seno metastatico.

Riferimento bibliografico: Capecitabine in Combination with Docetaxel in First Line in HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: an Observational Study
Renáta Kószó, Dóra Sántha, László Büdi, József Erfán, Károly Gyórfy, Zolt Horváth, Judit Kocsi, László Landherr, Erika Hitre, Károly Máhr, Gábor Pajkos, Zsuzsanna Pápa, Zsuzsanna Kahán.
Pathol. Oncol. Res. DOI 10.1007/s12253-016-0129-7

Conflitto di interessi: Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori.

Attività anti-acne delle piante medicinali italiane usate per il trattamento delle infezioni della pelle

A cura della Dott.ssa Lara Testai

L'acne è un disordine della pelle che negli Stati Uniti colpisce oltre l'85% delle ragazze; sebbene non sia una patologia debilitante o mortale, tuttavia può essere dolorosa e causare problemi psicologici, come ansia e depressione. A questo si aggiunge una spesa sanitaria molto elevata che consiste in visite mediche e cure farmacologiche sia topiche che sistemiche. I trattamenti sia topici che sistemici più comuni includono benzoil perossido, retinoidi ed antibiotici.

Il batterio *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) è strettamente implicato nella patogenesi dell'acne e rappresenta il bersaglio di molti trattamenti antibiotici; tuttavia di recente sono emerse delle resistenze e quindi è necessaria l'individuazione di nuove terapie efficaci. Inoltre la formazione di biofilms potrebbe contribuire allo sviluppo di resistenza, impedendo all'antibiotico di penetrare efficacemente. A questo proposito, numerosi studi documentano l'uso tradizionale delle piante medicinali nel trattamento delle patologie dermatologiche.

Gli autori del lavoro si prefiggono come primo obiettivo la dimostrazione che l'indagine etnobotanica rappresenti un valido approccio per l'individuazione di nuove terapie efficaci, e come secondo obiettivo l'individuazione di originali estratti vegetali con attività anti-acne.

Dunque, sulla base di indagini etnobotaniche, è stato selezionato un numero di piante italiane e funghi tradizionalmente utilizzati nel trattamento dell'acne e di patologie della pelle. Gli autori dimostrano che a confronto con piante selezionate random, quelle scelte sulla base dell'etnobotanica possedevano una più grande attività contro il *P. acnes*; in particolare 12 estratti sottoposti a screening rivelavano la capacità di inibire la crescita di oltre il 50%. Tra questi estratti uno era ottenuto da un fungo poliporo e si è dimostrato l'unico efficace nella inibizione del biofilm maturo di *P. acnes*, tuttavia la concentrazione alla quale si è registrata l'inibizione del 45% (256 µg/ml) era molto vicina al valore di IC50 di tossicità sulle cellule della pelle HaCaT, suggerendo che questo effetto potrebbe essere legato alla generale tossicità del fungo e non poteva essere sfruttato dal punto di vista terapeutico. Nessuna pianta medicinale esibiva una significativa azione sui biofilms maturi di *P. acnes* e l'estratto maggiormente attivo sulla crescita batterica si è dimostrato quello ottenuto dalle foglie di *V. vinifera* var. *aglianico*, che dimostrava di possedere una capacità di inibire la crescita di *P. acnes* a concentrazioni molto inferiori a quelle capaci di provocare citotossicità sulle cellule HaCaT (64 vs 256 µg/ml). Tale attività dell'estratto di *V. vinifera* è stata dimostrata per la prima volta e rappresenta un'interessante punto di partenza per lo sviluppo di nuove opportunità terapeutiche nel trattamento dell'acne. Un altro estratto attivo è quello ottenuto da *Vicia sativa* (*V. sativa*), che ha dimostrato di possedere un'attività inibitoria sulla crescita batterica di 128 µg/ml e *Asphodellus microcarpus* (*A. microcarpus*), senza avere significativa tossicità verso le cellule HaCaT.

In conclusione si conferma che l'approccio etno-guidato è utile e valido ai fini dell'individuazione di nuovi possibili approcci terapeutici; infatti le specie vegetali e micologiche selezionate con questo metodo sono risultate le più efficaci nel trattamento dell'acne. Inoltre gli autori per la prima volta individuano tre specie vegetali con attività sul *P. acnes*: *V. sativa*, *V. vinifera* e *A. microcarpus*; che meritano in futuro approfondimenti fitochimici finalizzati all'individuare dei costituenti chimici responsabili di tale attività farmacologica.

Parole chiave: acne, *Propionibacterium acnes*, etnofarmacologia, antibiotici.

Fonte bibliografica: Nelson K, Lyles JT, Li T, Saitta A, Addie-Noye E, Tyler P, Quave CL. Anti-Acne Activity of Italian Medicinal Plants Used for Skin Infection. *Front Pharmacol.* 2016 Nov 10;7:425. eCollection 2016.

Sicurezza del nivolumab usato nel trattamento del cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) è il più frequente tumore del polmone (85% circa). La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con NSCLC è inferiore al 20% e nei pazienti allo stadio IV è meno del 5%.

Il nivolumab è un anticorpo monoclonale umano che ha come target il PD-1 (programmed cell death receptor-1), un recettore inibitorio dei linfociti T. L'uso del nivolumab è stato recentemente approvato da EMA e FDA per l'utilizzo in pazienti con NSCLC avanzato e pretrattato. In uno studio di fase I che ha coinvolto 129 pazienti con NSCLC avanzato è stata osservata una frequenza di risposta (ORR) del 17% e una sopravvivenza (OS) mediana di 9,9 mesi. Ma la sopravvivenza a 1 anno è stata del 42% e a 3 anni del 18%. In uno studio di fase II, la OS ad 1 anno è stata del 41% e 13 delle 17 risposte osservate erano ancora tali al tempo dell'ultima analisi (con un follow-up minimo di 11 mesi). In uno studio di fase III, sono stati paragonati il trattamento con nivolumab e quello con docetaxel. La percentuale di pazienti

liberi da progressione della malattia (PFS) ad 1 anno è stata superiore nel gruppo nivolumab (21% vs 6%) così come la OS mediana (9,2 vs 6,0 mesi) e la frequenza di OS ad 1 anno (42% vs 24%). In un altro studio di fase III, la frequenza di OS ad 1 anno è stata confermata essere migliore nei pazienti trattati con nivolumab rispetto a quella dei pazienti trattati con docetaxel (51% vs 39%). In un recente aggiornamento, la OS a 18 mesi risulta essere del 28-39% (nivolumab) vs 13-23% (docetaxel) nei due studi.

Scopo di questa review è di valutare il profilo di sicurezza del nivolumab.

Nello studio di fase I che valutava la sicurezza del nivolumab a 3 dosi (1, 3, 10 mg/Kg) su pazienti con diversi tumori, il 71% di questi ha avuto un evento avverso. Il più frequente è stata la fatica (24%), diminuzione dell'appetito (12%) e diarrea (10%). Ma solo il 14% dei pazienti ha avuto effetti avversi di grado 3-4, inclusa fatica (3,1%). Sono stati valutati anche gli effetti avversi potenzialmente dovuti a disfunzioni del sistema immunitario: rash o prurito (16%), disturbi gastrointestinali (12%) e problematiche polmonari (polmonite principalmente) (7%). Importante sottolineare che 3 pazienti sono morti proprio per polmonite. Nello studio di fase II su pazienti affetti da NSCLC, il 17% dei pazienti ha mostrato effetti avversi gravi: fatica (4%), polmonite (3%), diarrea (3%). Gli eventi avversi più comuni hanno riguardato pelle (15%), tratto gastrointestinale (10%), tiroide (5%) e polmone (5%). Due morti sono state correlate all'uso di nivolumab: polmonite ipossica e stroke ischemico. La sospensione del nivolumab a causa di eventi avversi è stata osservata nel 12% dei pazienti.

L'accettabile profilo di sicurezza del nivolumab nel trattamento del NSCLC è stato confermato dagli studi di fase III. Entrambi gli studi hanno dimostrato una tossicità inferiore del nivolumab rispetto al docetaxel, dimostrato da un numero inferiore di eventi avversi correlati al trattamento (58-69% vs 86-87%) e, soprattutto, di eventi avversi gravi (7-10% vs 55-54%). Gli eventi avversi più frequenti osservati con nivolumab sono stati fatica (16-16%), nausea (0-12%), appetito diminuito (11-10%) e astenia (10-10%). Gli eventi avversi più frequenti correlati al sistema immunitario sono stati diarrea (8-8%), rash (0-9%), polmonite (5-0%) e ipotiroidismo (4-7%). Meno (3-5%) gli effetti avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento; tra questi il più frequente la polmonite.

Nel Congresso della "American Society of Clinical Oncology" del 2016, è stato presentato un aggiornamento dei 2 studi di fase III. I dati tossicologici sono sostanzialmente invariati. Questo è importante perché è teoricamente possibile che il nivolumab possa dare effetti avversi nel lungo periodo.

Uno studio italiano ha studiato efficacia e sicurezza del nivolumab nel "mondo reale" su pazienti con NSCLC. Tra questi, il 19% aveva più di 75 anni, il 6% aveva un performance status di 2, il 10% aveva metastasi tumorali e il 56% aveva ricevuto 2 o più linee di terapia. In questo studio, sia l'efficacia del trattamento che gli effetti avversi sono stati comparabili a quelli osservati negli studi clinici.

Un altro studio ha comparato l'efficacia del nivolumab in pazienti con performance status 0/1 con quelli con performance status 2, che erano stati precedentemente trattati con almeno 2 terapie. In questi pazienti non sono state osservate differenze significative né nella percentuale di pazienti che hanno avuto un evento avverso né in quelli con un evento avverso ricollegabile ad alterazioni del sistema immunitario. Un altro studio ha comparato l'efficacia del nivolumab in pazienti anziani (>65 anni) e giovani, dimostrando nessuna differenza relativamente alla frequenza degli effetti avversi di grado 1-2, di grado 3-4 e di grado 5. Anche la frequenza di abbandono del trattamento a causa di effetti avversi è risultata simile (17% vs 14%).

L'esacerbazione di malattia immunitaria precedentemente diagnosticata nei pazienti è stata valutata retrospettivamente in 52 pazienti trattati con anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab). Nel 38% di questi è stata osservata una esacerbazione che ha richiesto un trattamento immunosoppressivo. D'altra parte nella maggior parte di questi pazienti, la riacutizzazione è stata di grado lieve e in solo 2 pazienti è stato interrotto il trattamento.

Nei vari studi effettuati la tossicità cutanea è risultata essere grave solo raramente. Relativamente ai tempi di manifestazione, la tossicità cutanea può essere considerata una tossicità immuno-relata a comparsa precoce (tempo mediano inferiore ai 2 mesi). Anche la diarrea si manifesta velocemente (tempo mediano inferiore ai 2 mesi) ed è stata motivo di interruzione della terapia in 2 casi (diarrea/colite).

Endocrinopatie immuno-relate sono state riportate nel 10% dei pazienti trattati. Gli effetti avversi più frequenti hanno interessato la tiroide (4-10% di tutti gli effetti avversi nei vari studi). In particolare, è stato osservato ipotiroidismo (4-8%), ipertiroidismo (2-3%) e tiroidite (1%). Le disfunzioni tiroidee possono essere considerate una tossicità immuno-relata a comparsa lenta (tempo mediano superiore ai 2 mesi).

Dopo la descrizione di 3 morti dovute alla polmonite in pazienti trattati con nivolumab, la consapevolezza del rischio ha diminuito l'incidenza di polmonite e azzerato il numero di morti da polmonite negli studi di fase II e III. È ragionevole ritenere che l'attenzione nei confronti di questo potenziale effetto avverso sia aumentata e il farmaco sia stato sospeso immediatamente e/o sia stato somministrato un trattamento immunosoppressivo. In 43 pazienti con polmonite dovuta al nivolumab, la sospensione del trattamento e le terapie opportune hanno portato alla guarigione/miglioramento 37 pazienti. La polmonite può essere un effetto avverso precoce o tardivo, ma è più frequente quest'ultima evenienza. L'esordio è insidioso ed aspecifico; il paziente si presenta all'osservazione con tosse, sibilo e dispnea senza ipossiemia e un terzo dei pazienti è asintomatico. Il quadro radiologico può essere dei più vari e, quindi, non è caratteristico. Occorre porre attenzione nel distinguere la polmonite immuno-relata con la polmonite infettiva e la progressione del tumore (carcinomatosi linfangitica).

Di fronte ad un effetto avverso correlato all'attivazione del sistema immunitario, non ha senso diminuire la dose. Al contrario, il trattamento con nivolumab deve essere sospeso o, in alcuni casi, interrotto. Contemporaneamente, può essere necessario trattare il paziente con glucocorticoidi (grado di tossicità 2-4).

Alcune raccomandazioni generali sono importanti per gli oncologi che utilizzano nivolumab: 1) la maggior parte degli eventi avversi osservati nei pazienti sono correlati alla progressione della malattia; 2) gli eventi avversi di natura autoimmunitaria possono insorgere in qualsiasi momento; 3) è assolutamente opportuno che il paziente e gli operatori sanitari siano messi in guardia degli effetti avversi potenziali del nivolumab (molto diversi da quelli attesi a seguito di una terapia convenzionale), per poter effettuare una diagnosi precoce. In questo caso, infatti, il trattamento è molto più efficace.

Il monotrattamento in prima linea con nivolumab ha dato risultati non positivi. È in corso uno studio per valutare l'efficacia dell'associazione del nivolumab con l'ipilimumab (che ha come target il CTLA-4).

In conclusione, il nivolumab è l'opzione di trattamento preferenziale per pazienti affetti da NSCLC avanzato e precedentemente trattato con derivati del platino, come ben dimostrato da 2 studi di fase III. Gli stessi studi hanno dimostrato che i pazienti trattati con nivolumab hanno una incidenza di gran lunga inferiore di effetti avversi di qualsiasi grado e di effetti avversi gravi rispetto a quelli trattati con docetaxel.

Conflitti di interesse: Gli autori non hanno conflitti di interesse relativi all'argomento trattato.

Parole chiave: nivolumab (anticorpo anti-PD-1), cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC), sicurezza.

Riferimenti bibliografici

Metro G et al. The safety of nivolumab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Expert Opinion on Drug Safety (2017) Expert Opin Drug Saf. Jan;16(1):101-109.

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

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@segr.it con oggetto: CANCELLA.
