



Newsletter numero 205 del 15.02.2017

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

- Efficacia dell'adalimumab in pazienti con malattia di Crohn e stenosi sintomatica del piccolo intestino: uno studio multicentrico, prospettico e osservazionale (CREOLE)
- Acilidinio in monoterapia o terapia combinata con un LABA costituisce una scelta razionale per i pazienti sintomatici affetti da BPCO?
- Efficacia e sicurezza della co-somministrazione di fimasartan e rosuvastatina in pazienti con ipertensione e dislipidemia
- Associazione tra dose di insulina e mortalità o eventi cardiovascolari maggiori: studio di coorte retrospettivo
- Efficacia e sicurezza comparative della talidomide e della lenalidomide in pazienti con mieloma multiplo negli Stati Uniti d'America: uno studio di coorte basato sulla popolazione
- Studio osservazionale sullo switch terapeutico da natalizumab a farmaci immunomodulatori nella sclerosi multipla

Efficacia dell'adalimumab in pazienti con malattia di Crohn e stenosi sintomatica del piccolo intestino: uno studio multicentrico, prospettico e osservazionale (CREOLE)*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

La stenosi è la complicazione più comune della malattia di Crohn (CD). L'efficacia degli anticorpi anti-tumor necrosis factor nel trattamento della stenosi sintomatica da CD è controversa.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento con adalimumab in pazienti affetti malattia di Crohn (CD) e stenosi sintomatica del piccolo intestino.

I pazienti arruolati presentavano i seguenti criteri d'inclusione: diagnosi di CD, 1 o più stenosi del piccolo intestino, controindicazione all'uso degli steroidi o loro fallimento, sintomi ostruttivi nelle ultime 8 settimane. Questi sintomi non comprendevano: dolore addominale lieve o moderato senza nausea, vomito o crampi addominali e restrizioni dietetiche che permettevano l'assenza di dolori addominali. Criteri d'esclusione sono stati: ostruzioni chirurgiche, ascessi intra-addominali, una stenosi isolata del colon, modifiche nella terapia nei 2 mesi precedenti la randomizzazione, trattamento con gli anti-TNF nell'anno precedente e la presenza di controindicazioni alla risonanza magnetica o al trattamento con anti-TNF.

Alla visita di baseline è stata effettuata una risonanza magnetica dopo la somministrazione orale di 1200 ml di una soluzione acquosa iperosmotica. La risonanza è stata effettuata anche dopo la somministrazione endovenosa di un agente spasmolitico e 90 secondi e 8 minuti dopo l'iniezione intravenosa di chelati di gadolinium. Fistole cieche, interne o cutanee non sono state considerate criteri di esclusione.

Adalimumab è stato somministrato per via sottocutanea alla visita di baseline alla dose di 160 mg, alla seconda settimana alla dose di 80 mg e ogni 15 giorni nei mesi successivi alla dose di 40 mg. I pazienti trattati con immunosoppressivi hanno continuato il trattamento anche dopo l'inclusione nello studio e quelli trattati con glucocorticoidi hanno progressivamente ridotto il dosaggio a discrezione del medico curante.

I pazienti sono stati monitorati tramite la valutazione del CDAI (Crohn's Disease Activity Index), la conta delle cellule ematiche e i livelli serici di proteina C reattiva in una visita effettuata nelle 3 settimane precedenti l'inizio del trattamento e alle settimane 8, 16 e 24. I sintomi ostruttivi sono stati valutati tramite uno score messo a punto dagli autori (CDOS con punteggio compreso tra 0 e 6) basato sulle caratteristiche del dolore da ostruzione (durata e intensità), segni associati (nausea e vomito), restrizioni dietetiche e ospedalizzazione.

Outcome primario è stato il successo del trattamento a 24 settimane definito come: 1) assenza di utilizzo di trattamenti proibiti (steroidi dopo le 8 settimane dall'inizio del trattamento); 2) assenza di dilatazione valutata tramite endoscopia; 3) assenza di intervento chirurgico per rimuovere la stenosi; 4) assenza di eventi avversi seri che hanno portato all'interruzione del trattamento; 5) uscita dallo studio per qualsiasi ragione. Gli endpoint secondari sono stati i livelli di CDAI, CDOS e proteina C reattiva a 8, 16 e 24 settimane.

Alla baseline, sono stati anche misurati fattori predittivi di successo dopo 24 settimane di trattamento, per ottenere un punteggio prognostico di successo del trattamento.

Tra gennaio 2010 e dicembre 2011 sono stati arruolati 105 pazienti affetti da CD da 19 centri francesi e belgi ed 1 centro italiano. Cinque pazienti sono stati persi al follow-up, 1 presentava ascesso luminale e 2 hanno ritirato il consenso. Per cui i pazienti valutati sono stati 97.

Il 42% di questi pazienti era trattato con agenti immunosoppressivi (tiopurine, metotressate) quando hanno iniziato il trattamento con adalimumab e il 61% di questi mostrava un CDOS superiore a 4. Il 71% dei pazienti presentava una stenosi singola, frequentemente localizzata nell'ileo. Il 16% dei pazienti avevano in anamnesi una dilatazione della stenosi tramite procedura endoscopica.

Il 64% dei pazienti ha avuto un successo terapeutico alla 24 settimana (outcome primario). L'88% di questi aveva un CDAI < 150 alla ventiquattresima settimana. Dei 35 pazienti senza successo, 8 hanno subito una resezione intestinale, 2 una dilatazione endoscopica, 10 hanno avuto effetti avversi seri che hanno portato alla sospensione dell'adalimumab, 2 hanno interrotto il trattamento e 5 hanno interrotto lo studio (persi al follow-up o ritirato il consenso). I fattori prognostici positivamente associati al successo del trattamento con adalimumab sono risultati essere: uso degli immunosoppressivi alla visita di baseline, la presenza di sintomi

ostruttivi con CDOS>4 per meno di 5 settimane, una stenosi con lunghezza inferiore ai 12 cm, un diametro intestinale massimo a monte della stenosi di 18-29 mm, un marcato aumento della fase ritardata e l'assenza di fistole. La percentuale di successo nei pazienti appartenenti al gruppo con prognosi buona (49 pazienti) è stata del 88%. La percentuale di fallimento nei pazienti appartenenti al gruppo con prognosi negativa (16 pazienti) è stata del 94%.

Il follow-up mediano è stato di 3,8 anni. Tra i 62 pazienti che hanno mostrato successo terapeutico a 24 settimane, 33 hanno fallito durante il follow-up e il 46% ha continuato a rispondere al trattamento (29% dei pazienti arruolati). A 4 anni all'inizio del trattamento il 51% dei pazienti arruolati non era stato operato.

Nel 72% dei pazienti sono stati osservati eventi avversi gravi. Un paziente ha avuto pancitopenia in seguito a mielodisplasia 1 mese dopo l'inizio di adalimumab somministrato insieme a azatioprina. Il paziente è morto all'età di 81 anni, 12 mesi dopo l'evento avverso, nonostante la sospensione del trattamento. Non è stata osservata nessun'altra morte o infezione opportunistica seria. Tre pazienti sono rimaste in cinta durante il trattamento e hanno sospeso il trattamento.

Il principale limite dello studio è la sua natura. Quella cioè di essere uno studio osservazionale. È importante effettuare uno studio randomizzato che compari la qualità di vita di pazienti con CD e stenosi trattati con anti-TNF con quella di pazienti che subiscono l'intervento chirurgico per la rimozione della stenosi. Questa seconda opzione è quella raccomandata dalle linee guida europee.

Altri limiti dello studio sono il fatto che i parametri prognostici non sono stati validati su un campione indipendente, il fatto che la CDOS è stata messa a punto empiricamente e non validata e, infine, la mancanza di un sistema centralizzato di interpretazione delle risonanze. Per omogeneizzare l'interpretazione delle risonanze, i radiologi hanno però partecipato ad un meeting prima dell'inizio dello studio.

In conclusione, lo studio ha dimostrato che, dopo 24 settimane dall'inizio del trattamento, i pazienti con CD e stenosi sintomatica rispondono ad adalimumab in circa due terzi dei casi e, dopo 4 anni di trattamento, il 29% dei pazienti continuano a rispondere alla terapia. Lo studio, inoltre, propone un punteggio prognostico basato su alcuni parametri capace di individuare i pazienti potenzialmente responsivi al trattamento e quelli potenzialmente non responsivi.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Abbvie. Gli autori hanno ricevuto soldi da diverse case farmaceutiche, inclusa la Abbvie per: consulenze, testimonianze in qualità di esperti e viaggi.

Parole chiave: malattia di Crohn, adalimumab, CREOLE

Riferimenti bibliografici

Bouhnik Y et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study (2017) Gut. Jan 24. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312581.

Acidinio in monoterapia o terapia combinata con un LABA costituisce una scelta razionale per i pazienti sintomatici affetti da BPCO?

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), patologia caratterizzata dalla persistente e progressiva limitazione del flusso aereo per bronchiolite ostruttiva e/o enfisema, costituisce una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello mondiale. L'impatto sociale ed economico di tale patologia risulta negli ultimi anni crescente e sempre più significativo. È emerso infatti che, nell'Unione Europea, i costi diretti della BPCO sono pari a 38,6 miliardi di euro, mentre negli Stati Uniti sia quelli diretti che indiretti sono stati stimati rispettivamente pari a \$29,5 miliardi di dollari e \$20,4 miliardi di dollari. È stato, inoltre, stimato che nel 2030 a livello globale tale patologia costituirà la settima causa principale di anni di vita persi per disabilità (Disability Adjusted Life Year, DALYs). Come sottolineato dalle raccomandazioni internazionali e in gran parte confermato anche dalla pratica clinica, i broncodilatatori ad

azione prolungata svolgono un ruolo centrale nel trattamento della BPCO, grazie alla loro provata efficacia nella riduzione dell'ostruzione del flusso d'aria e nel miglioramento della sintomatologia. Tuttavia, emerge la necessità di definire dei criteri di selezione che permettano un utilizzo ottimale ed appropriato di tali farmaci, identificando in quali pazienti e condizioni cliniche specifiche risulti maggiormente indicata la monoterapia con un broncodilatatore, quale un antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA), e in quali casi sia, invece, necessaria e più opportuna una terapia combinata di quest'ultimo con un β 2-agonista a lunga durata d'azione (LABA). Inoltre, l'effetto della frequenza di somministrazione giornaliera sul controllo dei sintomi nelle 24 h sembra costituire un altro punto di criticità.

Pertanto, principale obiettivo di tale studio è individuare alcuni criteri di selezione per la monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione o la terapia di combinazione LAMA/LABA per i pazienti affetti da BPCO, con particolare riferimento a specifici scenari clinici. Inoltre, tale studio offre una panoramica delle principali evidenze cliniche sull'efficacia dell'acilidinio bromuro, agente antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) assunto 2 volte/die (BID), nel trattamento della BPCO.

La tradizionale definizione della BPCO, secondo la quale questa è intesa come malattia lentamente progressiva, in cui il deterioramento della funzione polmonare si associa ad un aumento dei sintomi, è stata messa in discussione da diverse evidenze scientifiche emerse negli ultimi anni. Molteplici studi hanno, infatti, dimostrato che l'entità e la percezione dei sintomi della BPCO non risultano così stabili come si riteneva in passato, ma invece mostrano una variabilità non solo stagionale, ma anche settimanale e addirittura quotidiana, con un peggioramento dei sintomi spesso riscontrato durante la notte e nelle prime ore del mattino. La variabilità circadiana dei sintomi della BPCO è stata confermata anche da un'indagine condotta su un campione di 803 pazienti affetti da BPCO, che ha mostrato un aumento delle manifestazioni cliniche soprattutto al mattino presto ($p < 0.001$ versus "mezzogiorno", "pomeriggio", "sera", "notte" e "difficile da definire" per tutti i pazienti con BPCO; $p < 0.001$ versus "mezzogiorno" per il paziente con sintomi della BPCO grave) e durante la notte. Ci sono inoltre prove che i principali sintomi della BPCO mostrino differenti andamenti temporali durante le 24 ore; in particolare, è emerso che dispnea, espettorazione e tosse tendono a peggiorare soprattutto la mattina, mentre la dispnea mostra un picco di variabilità durante la notte e la sensazione di oppressione toracica mostra un andamento molto variabile durante le 24 h. Dal punto di vista fisiopatologico, la variabilità circadiana dei sintomi della BPCO, e soprattutto l'aumento di questi durante la notte e al mattino, può essere dovuto, almeno in parte, alla modulazione circadiana del calibro delle vie aeree da parte del sistema colinergico. Come molte altre variabili biologiche, il calibro delle vie aeree mostra una certa variabilità nel corso delle 24 ore, raggiungendo valori di picco intorno a mezzogiorno, con i valori più bassi durante la notte e al mattino presto. Un meccanismo colinergico centrale è ritenuto responsabile di tale variabilità. Il peggioramento dei sintomi durante la notte o nelle prime ore del mattino, che si riscontra in molti pazienti affetti da BPCO, può essere almeno in parte attribuito a un aumento patologico in questa variazione circadiana. Attualmente si ritiene che i miglioramenti di esiti "centrati sul paziente", inclusi i sintomi soggettivi, possano riflettere più accuratamente l'efficacia del trattamento farmacologico nella BPCO rispetto alle variazioni del volume espiratorio forzato in 1s (FEV1), spesso transitorie e che non riflettono adeguatamente il reale impatto del trattamento sulla qualità della vita dei pazienti. Nei pazienti affetti da BPCO vi è spesso, infatti, una debole correlazione tra la percezione dei sintomi e i valori di FEV1; di conseguenza, gli indicatori soggettivi relativi alla qualità della vita (QoL) e quelli maggiormente connessi allo stato di salute (HR-QoL) sono ormai considerati parte integrante della valutazione terapeutica. Un esempio di tali esiti "paziente-centrati" è dato dalla variabilità circadiana dei sintomi della BPCO, che ha dimostrato influire negativamente le prestazioni delle normali attività quotidiane, avendo così un notevole impatto negativo sulla qualità della vita. I sintomi notturni sono particolarmente fastidiosi per i pazienti con BPCO, in quanto sono spesso associati ad una scarsa qualità del sonno. Tuttavia, la presenza di sintomi notturni in un paziente con malattia cronica delle vie aeree dovrebbe indurre gli operatori sanitari a effettuare una diagnosi differenziale tra BPCO e asma, nonché ad escludere o confermare l'eventuale concomitante presenza di insufficienza cardiaca. A tal fine, un'indagine condotta retrospettivamente da medici di base e specialisti delle vie respiratorie di diversi paesi europei

(Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito) su una coorte di 2807 pazienti con BPCO ha mostrato che la maggior parte dei soggetti arruolati (78%) ha riportato disturbi del sonno (quali difficoltà ad addormentarsi e frequenti risvegli notturni), con sintomi notturni associati ad una maggiore gravità della malattia (ad esempio maggiori sintomi diurni e esacerbazioni più frequenti). Inoltre, vari studi hanno dimostrato che anche i sintomi al mattino influenzano in maniera significativa i pazienti con BPCO. In particolare, sembrerebbe che le prime ore del mattino rappresentino il momento peggiore della giornata per molti pazienti con BPCO, soprattutto tra quelli con malattia grave; in particolare, i sintomi della BPCO al mattino limitano il normale svolgimento delle attività quotidiane dei pazienti. Lo studio recente osservazionale ASSESS, che ha arruolato più di 700 pazienti con BPCO, ha confermato, in un contesto di *real-life*, la significativa prevalenza dei sintomi notturni (52%), che tendenzialmente sono associati sia ad una maggiore gravità dei sintomi, come valutato dal test *BPCO-Assessment* (CAT), che ad una maggiore prevalenza di ansia e depressione, secondo la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Nella pratica clinica, tuttavia, la variabilità circadiana spesso non è adeguatamente presa in considerazione nell'approccio terapeutico; per esempio, uno studio clinico di *real-life* ha evidenziato che il trattamento farmacologico non è stato modificato in più della metà dei pazienti esaminati, sebbene fosse stato osservato un significativo peggioramento dei sintomi nell'arco delle 24 h. Al contrario, porre attenzione alla progressione dei sintomi nelle 24 h è importante anche dal punto di vista terapeutico, in quanto contribuisce ad una migliore identificazione dei diversi tipi di pazienti, per poter così stabilire la strategia terapeutica più appropriata e mitigare l'impatto dei sintomi su HR-QoL. Per tali ragioni, bisognerebbe specificamente interrogare i pazienti circa i loro sintomi diurni e notturni, valutando così l'impatto che questi hanno sulla qualità della loro vita. Si raccomanda, inoltre, l'attuazione di appropriate strategie per il controllo ottimale dei sintomi, con particolare attenzione al periodo di massima intensità degli stessi (di notte e di primo mattino). Sebbene le raccomandazioni sulle strategie generali per la diagnosi, la gestione e la prevenzione della BPCO (elaborate dalla Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD) indichino per il trattamento di pazienti con sintomatologia lieve-moderata e caratterizzati da un basso rischio di esacerbazioni (gruppi A e B) la monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, nella pratica clinica si osserva spesso un uso eccessivo e inadeguato della terapia combinata broncodilatatore/corticosteroidi per via inalatoria (ICS). Tale utilizzo inappropriato di regimi contenenti ICS risulta spesso in conflitto con la necessità di un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio dei trattamenti BPCO. A tal fine, è utile menzionare i risultati di un recente studio osservazionale, condotto nel Regno Unito, su un set di dati riferiti a pazienti affetti da BPCO, da cui è emerso che i percorsi di prescrizione che in *real-life* portano all'utilizzo della "triplice terapia" (TT) caratterizzata dalla combinazione LABA/LAMA/ICS, differiscono notevolmente da quelli indicati dalle raccomandazioni internazionali. In particolare, secondo tale studio è i regimi TT vengono spesso prescritti a pazienti a basso rischio di esacerbazioni, con o senza asma concomitante, i quali invece, secondo le attuali linee guida, non hanno bisogno di tale approccio terapeutico. La "progressione" alla TT si è verificata nel 25% dei casi nel corso del primo anno di trattamento e nel 40% entro i primi due. L'uso eccessivo di regimi contenenti ICS può causare diversi problemi sia dal punto di vista della salute pubblica, con un aumento dei costi non giustificati da alcuna efficacia superiore, che dal punto di vista della sicurezza, dal momento che l'esposizione cronica a ICS può aumentare il rischio di diverse reazioni avverse (quali polmonite, osteoporosi). Un altro aspetto che emerge dallo studio inglese sopracitato è il basso tasso di prescrizione dei broncodilatatori a lunga durata d'azione come terapia di prima linea, che, insieme all'evidenza dell'inappropriata prescrizione di TT, sottolinea la necessità di fornire una migliore informazione e formazione per gli operatori sanitari al fine di migliorare l'attuazione delle raccomandazioni per il trattamento della BPCO. La somministrazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione, come LAMA o LABA, svolge un ruolo centrale nel controllo dei sintomi di tale patologia. Ci sono, inoltre, evidenze che dimostrano come i broncodilatatori possono avere un ruolo significativo nel controllo della variabilità circadiana dei sintomi e nel migliorare la qualità della vita dei pazienti con BPCO. Un interessante "target" terapeutico in tale contesto è l'aumentato "tono colinergico", che caratterizza tali pazienti; questo fenomeno, dovuto a vari meccanismi non ancora del tutto chiariti, sembra essere particolarmente rilevante durante la notte e contribuire alla frequente comparsa di sintomi di primo mattino nei pazienti con BPCO. Il ruolo terapeutico dei LAMA è, pertanto, di grande interesse alla luce di questi aspetti fisiopatologici particolarmente

importanti nei pazienti con sintomi notturni e/o con significativa variabilità circadiana degli stessi. L'efficacia di questi farmaci nel ridurre l'ostruzione delle vie aeree e iperinflazione polmonare, portando ad un miglioramento in una varietà di esiti "centrati sul paziente", è ben documentata. In particolare, per la loro specifica azione modulatoria del tono colinergico, i LAMA possono controllare efficacemente i sintomi nell'arco delle 24h, soprattutto quando somministrati in regime BID, fornendo così una migliore copertura del periodo "critico" notturno, come nel caso dell'aclidinio bromuro. Quest'ultimo è un potente e selettivo LAMA, caratterizzato da una rapida insorgenza e lunga durata d'azione; presenta inoltre un buon profilo di sicurezza cardiovascolare, attribuibile al suo ridotto tempo di permanenza sui recettori M2 e alla sua rapida idrolisi a livello plasmatico. In modelli sperimentali, acclidinio bromuro ha mostrato una più rapida insorgenza d'azione rispetto al LAMA tiotropio. Inoltre, in uno studio su pazienti con BPCO moderata-grave in cui è stata valutata l'insorgenza d'azione di diversi LAMAs (acclidinio, glicopirronio e tiotropio, tutti somministrati alle dosi cliniche approvate), la broncodilatazione indotta da acclidinio e glicopirronio è stata più rapida rispetto a quella indotta da tiotropio. Come mostrato da studi su modelli animali sperimentali, acclidinio bromuro mostra anche potenziali effetti anti-infiammatori e anti-rimodellamento delle vie aeree, che possono rappresentare un "valore aggiunto" nella gestione terapeutica della BPCO. Ad esempio, vi sono alcune evidenze che il bromuro di acclidinio potrebbe modulare il sistema non-neuronale colinergico, un percorso recentemente identificato nella regolazione dell'infiammazione e del rimodellamento a livello polmonare. La disfunzione di tale sistema colinergico non-neuronale sembra essere coinvolto nella fisiopatologia della BPCO e, in qualche misura, nella resistenza alla terapia con corticosteroidi. Infatti, tale sistema risulta iperespresso in neutrofili corticosteroidi-insensibili di pazienti affetti da BPCO, come evidenziato da un aumento nell'espressione dei recettori muscarinici (M2, M4 e M5), del trasportatore vescicolare dell'acetilcolina (VACHT) e della colina acetiltransferasi (AChT). In un recente studio in vitro, il bromuro di acclidinio ha dimostrato effetti anti-infiammatori sui neutrofili di pazienti affetti da BPCO, invertendo la loro resistenza ai corticosteroidi; infatti, l'introduzione dell'acclidinio bromuro aumenta le ridotte proprietà anti-infiammatorie di un corticosteroide (fluticasone propionato) attraverso un meccanismo che coinvolge l'inibizione della fosforilazione del recettore- α dei glucocorticoidi (GR α) sulla Ser-226, il potenziamento dell'attivazione degli elementi responsivi ai glucocorticoidi (GRE) mediata dai glucocorticoidi e l'espressione dei geni anti-infiammatori corticosteroidi-dipendenti, cioè della Mitogen-activated Protein Kinase Phosphatase-1 (MKP1), Cysteine-Rich Secretory Protein LCCL Domain-containing 2 (CRISPLD2) e Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ). Tra le proprietà terapeutiche del bromuro di acclidinio, sembra essere interessante anche il suo effetto benefico sull'iperinflazione e la limitazione del flusso aereo, che svolge un importante ruolo fisiopatologico nell'indurre dispnea e nella riduzione della qualità della vita (QoL) dei pazienti con BPCO; a tal proposito, è stato recentemente dimostrato che acclidinio promuove una rapida e rilevante desufflazione e migliora la disomogeneità della ventilazione polmonare, anche in pazienti con BPCO grave/molto grave. L'efficacia clinica della somministrazione due volte al giorno (BID) di bromuro di acclidinio è stata chiaramente dimostrata dai risultati di diversi studi sia controllati con placebo che con altri farmaci. Per quanto riguarda l'efficacia globale nel trattamento della BPCO, una revisione Cochrane di 12 studi clinici randomizzati controllati in doppio cieco, della durata di 4-52 settimane, con un totale di 9547 pazienti con BPCO stabile, ha dimostrato che bromuro di acclidinio BID ha migliorato significativamente la qualità della vita abbassando il punteggio totale al *Respiratory Questionnaire di St. George* (SGRQ) di 2,34 unità rispetto al placebo (Intervallo di Confidenza [IC] 95% 3,18-1,51), ha aumentato significativamente il FEV1 con una differenza media di 0,09 L rispetto al placebo (IC 95% 0,08-0,10), e ha ridotto il numero di pazienti con esacerbazioni che richiedessero ospedalizzazione (OR 0,64; IC 95% 0,46-0,88). Acclidinio bromuro BID è in grado di fornire una broncodilatazione sostenuta nell'arco delle 24 ore, associata ad un significativo incremento dell'area sotto la curva (AUC) del FEV1, soprattutto di notte e la mattina presto. Relativamente alla possibilità di controllare efficacemente la variabilità circadiana dei sintomi della BPCO, risultano particolarmente interessanti i risultati di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in cui bromuro di acclidinio 400 mg BID è stato confrontato con placebo e tiotropio 18 mcg una volta al giorno (OD) in 795 pazienti con BPCO da moderata a grave, trattati in un contesto di *real-life*. Durante il periodo di trattamento con il bromuro di acclidinio, la percentuale di pazienti con sintomi notturni e mattutini e le limitazioni delle attività diurne

sono risultati significativamente ridotti rispetto al basale ($p < 0,0001$ per tutti i test). L'efficacia di aclidinio bromuro in termini di controllo dei sintomi per l'intero periodo di 24 ore è stato confermato anche in uno studio randomizzato in doppio-cieco, in cui 414 i pazienti con BPCO moderata-grave sono stati trattati con aclidinio 400 mg BID vs tiotropio 18 mcg OD o placebo per sei settimane. Al termine del periodo di trattamento, i punteggi dei sintomi, valutati utilizzando specifici questionari, sono stati significativamente ridotti rispetto al basale sia con aclidinio ($p < 0,0001$) e tiotropio ($p < 0,05$) rispetto al placebo. Va notato, tuttavia, che solo aclidinio, ma non tiotropio, ha determinato miglioramenti significativi rispetto al placebo per quanto riguarda i singoli sintomi del mattino (catarro, mancanza di respiro, respiro sibilante e tosse) e la gravità dei sintomi notturni; inoltre, solo aclidinio ha ridotto significativamente la limitazione dell'attività causata dai sintomi, con una differenza significativa rispetto a tiotropio ($p < 0,05$). I risultati di questo studio, in termini di maggiore efficacia dell'aclidinio nel controllo delle manifestazioni sintomatiche della BPCO, potrebbe essere correlato alle differenze relative alla frequenza di somministrazione tra aclidinio e tiotropio; in particolare, la seconda dose di aclidinio, somministrata la sera e quindi temporalmente più vicina al tempo di massima intensità dei sintomi respiratori, può essere utile nel migliorare sia i sintomi notturni sia quelli del mattino. In pazienti affetti da BPCO, ridurre la gravità dei sintomi respiratori costituisce un obiettivo molto importante, in quanto questi sono associati a esiti non salutari, a un ridotto stato di salute e un aumento del rischio di esacerbazione. A tal proposito, una recente analisi *post-hoc* dei dati aggregati ottenuti dai due bracci di trattamento, aclidinio 400 mcg BID vs placebo, di due studi randomizzati in doppio cieco, di 24 settimane finalizzati a valutare la monoterapia con aclidinio o terapia di combinazione aclidinio/formoterolo (LABA), ha valutato l'effetto di aclidinio bromuro sui sintomi respiratori nei pazienti con BPCO moderata-grave. Secondo le conclusioni di tale documento, aclidinio 400 mg BID ha migliorato in modo significativo i sintomi respiratori della BPCO, valutati secondo la scala di valutazione dei sintomi respiratori nella BPCO (ERS-BPCO), a prescindere dal livello di sintomi al basale dei pazienti. Infatti, il beneficio netto del trattamento di aclidinio, rispetto al placebo è risultato simile nei pazienti con livelli bassi o elevati di sintomi della BPCO. Aclidinio bromuro ha confermato la sua efficacia anche a lungo termine, come dimostrano i risultati di uno studio di 52 settimane in doppio cieco, a gruppi paralleli, eseguito su 605 pazienti con BPCO moderata-grave. Il trattamento con aclidinio bromuro BID ha comportato un miglioramento clinicamente rilevante (riduzione ≥ 4 punti rispetto al basale) dei punteggi dei sintomi e della qualità della vita, valutata in base al punteggio SGRQ a tutte le visite di studio (eseguite alle settimane 1, 12, 24, 36, 48 e 52). Per quanto riguarda la tollerabilità, va sottolineato che la selettività recettoriale e la rapida idrolisi plasmatica dell'aclidinio in metaboliti inattivi possono spiegare la bassa incidenza di eventi avversi sistemici osservati negli studi clinici; tali eventi, compresi gli effetti collaterali anticolinergici, sono stati inoltre generalmente lievi. Come conseguenza della sostenuta idrolisi sistemica e pre-sistemica, la biodisponibilità assoluta di aclidinio è molto bassa ($< 5\%$), e significativamente inferiore a quella di tiotropio e glicopirronio (rispettivamente 45% e 19%). Gli eventi avversi cardiovascolari sono stati riportati con frequenza simile nei pazienti trattati con aclidinio bromuro e in quelli assegnati al gruppo placebo, sostenendo la sicurezza di aclidinio in pazienti con BPCO e malattie cardiovascolari concomitanti. Alcuni autori hanno avanzato l'ipotesi che, in termini di aderenza al trattamento, la somministrazione due volte al giorno di farmaci per via inalatoria risulti meno favorevole rispetto alla singola somministrazione, tuttavia i dati disponibili in letteratura non supportano tale ipotesi. Ad esempio, uno studio osservazionale ha dimostrato che una maggiore frequenza di somministrazione del farmaco può essere un grave problema per l'aderenza terapeutica solo in caso di regimi terapeutici che richiedono tre o quattro somministrazioni al giorno, mentre non ci sono differenze particolarmente significative tra una singola o due somministrazioni al giorno. Su questo argomento ci sono dati interessanti emersi da un recente studio condotto in Spagna su più di 16.000 pazienti trattati con LAMA inalatori (aclidinio, tiotropio, o glicopirronio), in cui è stato valutato il grado di aderenza ai due diversi regimi di dosaggio (una volta o due volte al giorno). Questo studio ha mostrato che l'aderenza al trattamento con LAMA è stata generalmente molto elevata, indipendentemente dal farmaco o dal dispositivo inalatorio usati; in particolare, non vi è stata alcuna evidenza di bassa aderenza alla somministrazione BID di LAMA rispetto a quella OD. A tal proposito, un'ipotesi interessante, che deve essere verificata in studi futuri, è che il miglior controllo dei sintomi (specialmente di sintomi notturni e mattutini) associati a dosaggio BID può essere un fattore importante per migliorare

l'aderenza al trattamento con questo regime di somministrazione. Va inoltre ricordato che l'aderenza terapeutica è un processo che può essere influenzato da una serie di fattori differenti dalla frequenza di somministrazione, tra cui: la percepita efficacia del trattamento, gli effetti collaterali, il numero di farmaci concomitanti, così come la soddisfazione del paziente o la preferenza per un dispositivo inalatore. Con riferimento a quest'ultimo fattore, è opportuno sottolineare che, al fine di permettere un'adeguata aderenza e, pertanto, il massimo beneficio dal trattamento, è importante che il dispositivo di inalazione venga utilizzato correttamente. Dal momento che un'inadeguata tecnica di inalazione può compromettere l'efficacia del trattamento, è opportuno disporre di dispositivi facili da usare, con pochi semplici passaggi per il dosaggio e dotati di meccanismi di feedback che confermino il successo dell'inalazione della dose stabilita. Un esempio di questo tipo di dispositivo è Genuair[®], un inalatore multidose a polvere secca (DPI), progettato per la somministrazione di acilidinio bromuro. Genuair[®] incorpora una serie di caratteristiche tecnologiche che migliorano le prestazioni e la sicurezza d'uso, compresa la tecnologia "ciclone" brevettata per migliorare la disaggregazione delle particelle di aerosol, ottenendo in tal modo un'elevata deposizione di farmaco nei polmoni, così come meccanismi di feedback visivi e acustici, che rendono il dispositivo semplice e facile da usare per il paziente. La facilità d'uso, l'efficienza e la bassa probabilità di errori critici con Genuair[®] sono clinicamente riflessi in una maggiore preferenza del paziente per questo inalatore rispetto ad altri dispositivi di uso frequente. A tal fine, in un recente studio italiano che ha indagato la "fruibilità" di tale dispositivo in un campione rappresentativo della popolazione anziana (256 soggetti con BPCO, e 89 con l'artrite mano/artrosi), Genuair[®] è stato definito come dispositivo ben accettato e facile da utilizzare dalla grande maggioranza dei pazienti che hanno preso parte allo studio; inoltre, il tempo medio per imparare ed eseguire correttamente l'inalazione è stato solo 1'38", e più del 70% dei pazienti ha richiesto meno di 2 minuti per eseguire tale operazione. L'uso combinato di broncodilatatori appartenenti a diverse classi di farmaci, che agiscono su diversi sistemi recettoriali, può migliorare la funzione polmonare e i sintomi, risultando particolarmente utile nei pazienti con BPCO moderata-grave. Il rationale della "doppia broncodilatazione" con LAMA e LABA sta nel fatto che il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale (e la conseguente broncodilatazione) può essere ottenuto mediante due meccanismi principali: l'inibizione del segnale dell'acetilcolina, mediata dai recettori muscarinici M3 sulla muscolatura liscia bronchiale, ottenuta con agenti LAMA, e la stimolazione dei recettori beta2-adrenergici ottenuta dai LABA. La simultanea azione farmacologica di questi due meccanismi di broncodilatazione può massimizzare la risposta broncodilatatoria, non aumentando la dose di nessun componente della combinazione e riducendo, pertanto, il rischio di eventi avversi. Le combinazioni a dose fissa (FDCs) della terapia combinata LAMA/LABA offre il potenziale di una buona *compliance*. Tra le diverse FDCs LAMA/LABA, le combinazioni che richiedono la somministrazione due volte al giorno, come ad esempio acilidinio(LAMA)/formoterolo(LABA), possono costituire una terapia farmacologica più congeniale alle esigenze individuali dei pazienti, tra cui il controllo dei sintomi alle prime ore del mattino, particolarmente intensi e/o frequenti nei pazienti con BPCO moderata-grave. Questo è stato confermato da un'analisi combinata di studi clinici, randomizzati, di fase III, placebo-controllati, in doppio cieco e della durata di 24 settimane, che ha valutato l'efficacia della FDC acilidinio/formoterolo su 3394 pazienti con BPCO moderata-grave. Quest'analisi ha mostrato che la combinazione determina un miglioramento dei sintomi nelle prime ore del mattino e una minore limitazione delle attività di primo mattino significativamente maggiore ($p < 0.05$) rispetto al placebo e alla monoterapia LAMA o LABA. L'ampio armamentario farmacologico attualmente disponibile per il trattamento della BPCO rende spesso difficile per il medico selezionare il trattamento più appropriato. Tale scelta dovrebbe essere fatta sulla valutazione dell'impatto che la patologia ha sul singolo paziente, considerando, quindi, la gravità dell'ostruzione spirometrica, l'entità dei sintomi, la frequenza di esacerbazioni e il possibile controllo della malattia. Sebbene la monoterapia con LAMA può sufficientemente controllare la malattia in alcuni gruppi di pazienti con BPCO, la terapia combinata LAMA/LABA, associata, qualora ritenuto opportuno, con un ICS, è spesso necessaria in specifiche situazioni cliniche o determinati livelli di gravità della malattia. Pertanto, nell'intento di chiarire quale sia oggi il ruolo terapeutico dei LAMA utilizzati in monoterapia e/o in terapia combinata con altre classi di farmaci per via inalatoria, quali LABA o ICS, possono essere proposti alcuni criteri di selezione e/o strategie terapeutiche, anche alla luce dei risultati emersi dal recente studio FLAME e dall'analisi post-hoc dello studio WISDOM. In pazienti affetti da BPCO con ≤ 1

esacerbazione/anno e FEV1 al basale $\geq 50\%$ del valore previsto, il trattamento di prima linea è costituito dalla monoterapia con LAMA o LABA; tuttavia, se tali pazienti presentano FEV1 al basale $<50\%$ e/o gravi sintomi di dispnea, il trattamento d'elezione indicato è la terapia combinata LAMA/LABA. Inoltre, in pazienti affetti da BPCO con ≥ 2 esacerbazione/anno, se caratterizzati da una bassa conta ematica di eosinofili ($<300/\text{ml}$), il trattamento di prima linea indicato è la terapia combinata LAMA/LABA, mentre se il numero di eosinofili nel sangue è elevato ($\geq 300/\text{ml}$), la terapia di prima scelta è LABA/ICS o LAMA/LABA/ICS; inoltre, in assenza di pregressa storia di allergia o asma, l'associazione LAMA/LABA può essere considerata come trattamento di prima linea, nonostante un elevato numero di eosinofili. In caso di mancanza di controllo della patologia deve essere considerata una terapia ad incremento progressivo (step-up). In ogni caso, bisogna tener presente che le evidenze in letteratura suggeriscono che nei pazienti con lieve ostruzione del flusso d'aria secondo la classificazione spirometrica GOLD ed con sintomi relativamente moderati, la monoterapia LAMA (per esempio, con il bromuro di aclidinio o altri LAMA disponibili in commercio quali glicopirronio bromuro, tiotropio e umeclidinium) è spesso sufficiente a fornire un adeguato controllo dei sintomi. Nella stessa tipologia di pazienti, ma con sintomi più significativi, può essere considerato invece l'utilizzo di una "doppia broncodilatazione" con una FDC LAMA/LABA (come aclidinio/formoterolo, altre FDCs LAMA/LABA disponibili in commercio sono indacaterolo/glicopirronio, olodaterolo/tiotropio, vilanterol/umeclidinium). La terapia combinata LAMA/LABA è preferibile anche nei pazienti con un "impatto della malattia" moderata-grave, inclusi i pazienti con limitazione del flusso d'aria moderata-grave e con sintomi significativi; i pazienti con malattia moderata-grave, che rimangono sintomatici nonostante monoterapia; i pazienti con sintomi moderati-gravi, ma senza esacerbazioni frequenti. L'uso di LAMA può essere anche considerato come terapia aggiuntiva a LABA o ICS/LABA in caso di "impatto della malattia" molto grave, per esempio, nei pazienti con grave ostruzione spirometrica che soffrono di frequenti riacutizzazioni. In questi pazienti, con elevata conta degli eosinofili, ma senza storia pregressa di allergia e asma, la combinazione LAMA/LABA può essere proposta come prima scelta.

La terapia broncodilatante con LAMA, in monoterapia o in combinazione con LABA, costituisce una pietra angolare del trattamento della BPCO. Data la variabilità circadiana dei sintomi nei pazienti con BPCO, dovuto almeno in parte all'aumentato "tono colinergico" tipico in questi soggetti, la copertura dei sintomi notturni e quelli di primo mattino dovrebbe essere considerato un obiettivo terapeutico ragionevole, che può essere raggiunto utilizzando un trattamento appropriato (ad esempio, un LAMA, come il bromuro di aclidinio, somministrato due volte al giorno). Nei pazienti trattati con LAMA due volte al giorno, l'aderenza terapeutica è spesso adeguata, specialmente se utilizzano un dispositivo di inalazione semplice e facile da usare. La scelta dell'approccio terapeutico tra monoterapia LAMA, terapia combinata LAMA/LABA o terapia triplice combinata LAMA/LABA/ICS, deve essere effettuata sulla base di una valutazione complessiva del paziente affetto da BPCO, tenendo conto del grado di ostruzione delle vie aeree, della gravità dei sintomi, della conta degli eosinofili, di eventuale pregressa o concomitante storia di allergia e/o asma, nonché la frequenza e il tipo di esacerbazioni che caratterizzano il paziente.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di avere conflitto di interesse avendo essi ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: BPCO, broncodilatatori, sintomi, variabilità circadiana, controllo terapeutico, LAMA, aclidinio, LAMA+LABA, aclidinio+formoterolo.

Riferimento bibliografico:

Blasi F, Canonica GW, Miravittles M. Is aclidinium alone or combined with a LABA a rational choice for symptomatic COPD patients? *Respir Res.* 2017 Jan 18;18(1):19. doi: 10.1186/s12931-017-0506-0.

Efficacia e sicurezza della co-somministrazione di fimasartan e rosuvastatina in pazienti con ipertensione e dislipidemia*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

L'ipertensione e l'ipercolesterolemia sono i principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (CVD). La coesistenza di entrambi i fattori di rischio è abbastanza comune e può agire in modo additivo o sinergico nell'elevare il rischio di CVD; le linee guida raccomandano, pertanto, il trattamento simultaneo di entrambi i fattori di rischio. Infatti, la riduzione a lungo termine sia dei livelli di colesterolo totale (TC) e della pressione arteriosa sistolica (SBP) del 10% potrebbero ridurre del 45% gli eventi cardiovascolari maggiori. Gli effetti benefici per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nella maggior parte degli studi clinici sono stati ottenuti mediante controllo dell'aderenza ai farmaci in studio. La scarsa aderenza al trattamento è un problema della pratica reale, che porta ad un aumento di eventi cardiovascolari. Per migliorarla sembra essere efficace un regime terapeutico semplificato che riduce il numero di farmaci (uso di una singola pillola) e la frequenza di somministrazione.

Il presente studio di fase III si è proposto di valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione contemporanea di fimasartan e rosuvastatina in pazienti sia con ipertensione che ipercolesterolemia.

Questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, e a gruppi paralleli è stato eseguito in 29 centri di studio in Corea. Dopo lo screening, il paziente in possesso dei criteri di inclusione ha effettuato un training di 4 settimane consistente nel cambiamento del piano terapeutico: i pazienti che stavano già ricevendo farmaci ipolipemizzanti e/o farmaci antipertensivi hanno cessato di assumerli per almeno 4 e 2 settimane, rispettivamente, prima della randomizzazione. I pazienti che hanno incontrato i criteri di inclusione sono stati randomizzati in un rapporto 1: 1: 1 a ricevere uno dei tre trattamenti una volta al giorno per 8 settimane: 1) fimasartan 120 mg / rosuvastatina 20 mg (FMS/RSV); 2) fimasartan 120 mg (FMS); 3) rosuvastatina 20 mg (RSV) utilizzando una busta sigillata con il numero di randomizzazione. Sono stati inclusi i pazienti (età 20 - 75 anni) con (pressione arteriosa \geq 140/90 mm Hg o attualmente sul farmaco antiipertensivo) ipertensione e dislipidemia (definite secondo il National Cholesterol Education Program Adult Panel III o che facevano uso corrente di farmaci ipolipemizzanti).

I criteri di esclusione sono stati SBP media da seduti (siSBP) \geq 180 mmHg alla visita di screening e / o pressione diastolica da seduti (siDBP) \geq 110 mmHg; differenze tra le braccia \geq 20 mmHg per siSBP o \geq 10 mmHg per siDBP; ipertensione secondaria; dislipidemia secondaria (sindrome nefrosica, disproteinemia, sindrome di Cushing ed epatopatia ostruttiva); livello di trigliceridi a digiuno alla visita pre-randomizzazione \geq 400 mg/dl; precedente storia di miopia, rabdomiolisi, e/o della creatinina chinasi \geq 2 volte il limite superiore di normalità; precedente storia di ipersensibilità ad antagonista del recettore dell'angiotensina e/o della HMG-CoA riduttasi; chirurgia gastrointestinale o malattie gastrointestinali infiammatorie attive che potenzialmente potessero influenzare l'assorbimento del farmaco in esame nei 12 mesi precedenti; diabete mellito non controllato (emoglobina glicata $>$ 9% alla visita pre-randomizzazione) o insulino-dipendente; malattie epatiche (aspartato aminotransferasi e/ o alanina aminotransferasi \geq 2 volte il limite superiore alla norma); positività per epatite B (tra cui test positivo per HBsAg) o epatite C; funzione compromessa del rene (creatinina sierica \geq 1,5 volte il limite superiore alla norma); infezione da virus dell'immunodeficienza umana; squilibrio elettrolitico (livello di sodio $<$ 133 mmol / L o \geq 145 mg / dL o livello di potassio $<$ 3,5 mmol / L o \geq 5,5 mmol / L); emorragia retinica; disturbi visivi o microaneurisma della retina negli ultimi 6 mesi; storia di abuso di droghe o alcol; cardiopatia ischemica nei precedenti 6 mesi (angina pectoris, infarto miocardico acuto); malattia vascolare periferica; intervento coronarico percutaneo, o bypass coronarico nei 6 mesi precedenti; grave malattia cerebrovascolare entro 6 mesi precedenti (infarto cerebrale o emorragia cerebrale); insufficienza cardiaca; aritmia cardiaca clinicamente significativa; storia di qualsiasi tipo di tumore maligno nei precedenti 5 anni; donne in gravidanza, allattamento, o in età fertile, senza alcuna intenzione di usare un contraccettivo.

Tutti i pazienti sono stati istruiti ad assumere il farmaco per via orale una volta al giorno al mattino per tutta la durata dello studio. Prima della visita programmata, i pazienti non

dovevano assumere il farmaco nelle 12 ore precedenti. Ad ogni visita, sono state effettuate tre misurazioni della siSBP, siDBP, e la frequenza cardiaca, dopo 5 minuti di riposo e con un intervallo di 2 minuti tra le misurazioni utilizzando un misuratore di pressione semi-automatico. È stata calcolata la media delle tre misure siSBP e siDBP. Sono stati inoltre analizzati il TC, i trigliceridi, il colesterolo HDL e LDL.

Gli endpoint primari hanno valutato i cambiamenti rispetto al basale nella siSBP media dopo 8 settimane di trattamento tra i due gruppi FMS/RSV e RSV, e la variazione percentuale rispetto al basale del colesterolo LDL medio dopo 8 settimane di trattamento tra FMS/RSV e FMS.

Gli endpoint secondari sono stati i seguenti: 1) cambiamenti rispetto al basale nella siSBP media dopo 8 settimane di trattamento tra FMS/RSV e FMS da solo; 2) Variazione percentuale rispetto al basale del colesterolo LDL dopo 8 settimane di trattamento tra FMS/RSV e RSV; 3) cambiamento rispetto al basale di TC, HDL-C, e livelli di trigliceridi dopo 8 settimane di trattamento; 4) i cambiamenti dal basale nella siDBP media dopo 8 settimane di trattamento; 5) tasso di controllo della pressione sanguigna (la percentuale dei pazienti che hanno raggiunto una siSBP media <140 mmHg dopo 8 settimane di trattamento) e il tasso di risposta (la percentuale di pazienti che ha raggiunto una siSBP media <140 mmHg e / o una riduzione del siSBP \geq 20 mmHg rispetto ai valori basali dopo 8 settimane di trattamento); 6) la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il livello target di colesterolo LDL dopo 8 settimane di trattamento secondo le linee guida NCEP-ATP III (ad alto rischio: livelli di LDL-C <100 mg / dL; rischio moderata / moderato- alto: livelli di LDL-C <130 mg / dL; basso rischio: livelli di LDL-C <160 mg / dL).

La valutazione della sicurezza e della tollerabilità è stata eseguita attraverso una visita medica, le segnalazioni dei pazienti, e prove di laboratorio (elettrocardiografia al basale e alla fine della settimana 8, analisi del sangue e delle urine al basale e alla fine della settimana 8, test di gravidanza ad ogni visita). Sono stati registrati tutti gli eventi avversi (date di occorrenza e di fine, la natura dettagliata, la durata, la serietà, intensità, significato, e relazione con il farmaco in studio) che si sono verificati durante il periodo di studio.

Tra 376 pazienti esaminati, 140 sono stati assegnati ai trattamenti di 8 settimane con FMS/RSV, FMS, o RSV. Dopo la randomizzazione, 24 pazienti hanno interrotto lo studio a causa del ritiro del consenso (n=11), violazione del protocollo (n=9), mancanza di efficacia (n= 2), eventi avversi (n=1), e per altri motivi (n=1). Tra i 140 pazienti randomizzati, 135 sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria dopo aver escluso 5 pazienti a causa della mancanza di dati. La loro età media era di $60,5 \pm 8,7$ anni. La maggior parte dei soggetti era composta da uomini (73,3%). L'indice di massa corporea del gruppo di trattamento FMS/RSV e la siDBP del gruppo RSV sono risultati i più alti tra i tre gruppi, mentre le altre caratteristiche basali non erano significativamente differenti tra i gruppi. Gli agenti ipolipemizzanti sono stati assunti da 93 pazienti (68,9%), mentre gli ACE inibitori o i sartani da 81 pazienti (60,0%).

Il trattamento di combinazione FMS/RSV ha mostrato una maggiore efficacia nel ridurre la siSBP dal basale, dopo 8 settimane di trattamento, rispetto al trattamento con RSV da sola (-15,03 mmHg; $p < 0,001$), mentre non sono state riscontrate differenze significative FMS/RSV e FMS da solo ($p = 0,500$). Analogamente, la riduzione della siDBP dal basale, dopo 8 settimane di trattamento, era significativamente maggiore nel gruppo di trattamento FMS/RSV rispetto a quella del gruppo di trattamento RSV da sola (- 8,95 mmHg; $p < 0,001$), mentre non sono state riscontrate differenze significative FMS/RSV e FMS da solo ($p = 0,734$).

La variazione percentuale dei livelli di colesterolo LDL a 8 settimane di trattamento rispetto al basale è risultata maggiore nel gruppo di trattamento FMS/RSV che nel gruppo FMS da solo (-46,91%; $p < 0,001$), mentre la differenza tra FMS/RSV e RSV non ha raggiunto la significatività ($p = 0,611$).

Il tasso di risposta della siSBP ai trattamenti è risultato del 65,22% per FMS/RSV, del 55,56% per FMS, e 34,09% per RSV (FMS/RSV versus RSV, differenza = 31,13%; $p = 0,012$). Il tasso di controllo della siSBP ai trattamenti è risultato del 65,22% per FMS/RSV, del 55,56% per FMS, e del 29,55% per RSV (FMS/RSV contro RSV, differenza = 35,67%, $p = 0,003$).

Il tasso di raggiungimento dei livelli target di colesterolo LDL è stato del 80,43% con il trattamento FMS/RSV, del 15,56% con FMS e 81,82% con RSV (FMS/RSV contro FMS, differenza = 64,88%, $p < 0,001$). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto i loro target terapeutici di siSBP e colesterolo LDL dopo il trattamento con l'associazione FMS/RSV è stata del 56,5%, significativamente superiore a quella con FMS da solo (4,44%, $p < 0,001$) o RSV da sola (25,0%, $p = 0,003$). Allo stesso modo, il trattamento con FMS/RSV ha anche mostrato un

maggior effetto nella riduzione del colesterolo totale e dei trigliceridi, nonché nell'aumento del colesterolo HDL rispetto a quello riportato per FMS da solo.

Nel set di pazienti in cui è stata effettuata l'analisi della sicurezza (n=139), l'incidenza di eventi avversi considerati correlati ai farmaci in studio è stata del 8.63% (n = 12), senza alcuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento. Gli eventi avversi riportati sono stati dispepsia (n=1), nausea (n=1), piressia (n=1), ed epatite (n=1) nel gruppo di trattamento RSV/FMS; dolore addominale superiore (n=1), aumenti degli enzimi epatici (n=1), pollachiuria (n=1) nel gruppo FMS; e cefalea (n=2), iperkaliemia (n=1), insonnia (n=1), e prurito (n=1) nel gruppo RSV. Non sono stati osservati eventi avversi gravi correlati al trattamento con i farmaci in studio.

Questo studio ha dimostrato che la co-somministrazione di rosuvastatina e fimasartan ai pazienti con ipertensione e ipercolesterolemia è risultata efficace e sicura. Pertanto, una singola combinazione di entrambi i farmaci in una sola pillola dovrebbe essere una strategia adatta per la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Un limite riportato per questo studio è che non sono state considerate nel disegno dello studio le differenze di età e di genere nella pressione sanguigna e nella diminuzione del colesterolo LDL causate dalle diverse classi di farmaci antipertensivi e dalla rosuvastatina riportate in letteratura sia in ambito preclinico che clinico. Tuttavia, l'uso del modello ANCOVA ha mostrato che l'efficacia del fimasartan co-somministrato con la rosuvastatina è indipendente da età e genere.

Parole chiave: Fimasartan, Rosuvastatina, ipertensione, ipercolesterolemia, studio di fase III randomizzato, in doppio cieco.

Conflitto di interesse: alcuni autori

Riferimento bibliografico:

Moo-Yong R. et al. The efficacy and safety of co-administration of fimasartan and rosuvastatin to patients with hypertension and dyslipidemia. *BMC Pharmacology and Toxicology* (2017) 18:2-

Associazione tra dose di insulina e mortalità o eventi cardiovascolari maggiori: studio di coorte retrospettivo

A cura del Dott. Luca Gallelli

L'insulina ha effetti pro-aterosclerotici e anti-aterosclerotici, ma non si conosce l'effetto reale in ciascun paziente poiché esso è correlato a vari fattori tra cui il livello di insulino-resistenza, il tipo di formulazione di insulina, il grado e frequenza dell'ipoglicemia, l'entità del guadagno di peso corporeo e la dose di insulina. In particolare, vari studi osservazionali hanno documentato un incremento del rischio di morte e di malattie cardiovascolari nei pazienti trattati con dosi più alte di insulina rispetto ai pazienti trattati con dosi più basse. Al contrario, altri studi clinici randomizzati nei pazienti con diabete di tipo 2 come gli studi "UKPDS" e "ORIGIN" suggeriscono che l'insulina non aumenta la mortalità totale e non si associa a tossicità cardiaca.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra la dose di insulina, e la mortalità e gli eventi cardiovascolari maggiori, tenendo conto dei possibili fattori confondenti tempo-dipendenti che potrebbero aver distorto i risultati degli studi precedenti.

Sono state analizzate le cartelle cliniche elettroniche di pazienti adulti con diabete di tipo 2 afferenti negli ambulatori di medicina generale e registrati nel Clinical Practice Research Database (CRPD) del Regno Unito.

Criteri di inclusione: Nuovi utilizzatori di insulina di età > 30 anni, che hanno iniziato una monoterapia con metformina tra il 2001 e il 2012.

Criteri di esclusione: soggetti con diabete gestazionale o con sindrome dell'ovaio policistico, o che al momento dello studio erano in gravidanza, soggetti con <3 prescrizioni di insulina, e soggetti con un periodo di trattamento con insulina <180 giorni, soggetti con dosi di insulina bassi o >200 unità/die.

End point primario: tutte le cause di mortalità e gli eventi avversi cardiovascolari maggiori. Gli eventi cardiovascolari maggiori intendevano: primo sviluppo di infarto miocardico non fatale, stroke non fatale o una qualsiasi causa di mortalità cardiovascolare.

End point secondari: altre cause di eventi cardiovascolari come scompenso cardiaco, aritmie, e rivascolarizzazione di emergenza.

I modelli di rischio proporzionale di Cox sono stati utilizzati per valutare le differenze relative nella mortalità e negli eventi avversi cardiovascolari maggiori; i modelli strutturali marginali sono stati utilizzati per ridurre i bias introdotti dai fattori confondenti tempo-dipendenti influenzati da un trattamento precedente.

Sono stati identificati 165.308 nuovi utilizzatori di terapia antidiabete, di questi 139.790 erano utilizzatori di metformina e 8363 hanno aggiunto insulina. Di questi 6072 erano nuovi utilizzatori di insulina e sono stati inclusi nello studio di coorte e 3599 nuovi utilizzatori di insulina sono stati inclusi nel sotto studio di coorte legato a cartelle ospedaliere e a dati certificati di morte.

L'età media del campione è stato di 60 anni, il 54% era rappresentato da uomini, il livello medio di HbA1c era pari a 8,5% e il 6% aveva avuto in precedenza un evento cardiovascolare.

Per la valutazione della mortalità per tutte le cause, i pazienti sono stati stratificati in cinque gruppi, suddivisi in base alla dose di insulina media giornaliera (unità) all'interno di segmenti di tempo di 180 giorni nel corso di follow-up (media, 3,1 anni): meno di 25 unità al giorno (gruppo di riferimento); da 25 a meno di 50 unità al giorno; da 50 a meno di 75 unità al giorno; da 75 a meno di 100 unità al giorno e almeno 100 unità al giorno. Per la valutazione degli eventi cardiovascolari, invece, i pazienti sono stati stratificati in tre gruppi a seconda della dose di insulina assunta: meno di 50 unità al giorno (gruppo di riferimento); da 50 a meno di 100 unità al giorno e almeno 100 unità al giorno. La dose media di insulina assunta dai pazienti durante il follow-up è risultata di 57,8 unità al giorno.

Dopo l'aggiustamento per le covariate basali, gli autori hanno documentato che le dosi di insulina più elevate erano associate a un aumento della mortalità. I pazienti trattati con quantità di insulina da 25 a meno di 50 unità al giorno sono risultati a rischio aumentato di morte per qualsiasi causa rispetto a quelli che assumevano meno di 25 unità (HR 1,41; IC al 95% 1,12-1,78), così come coloro che assumevano da 50 a meno di 75 unità (HR 1,37; IC al 95% 1,04-1,8), da 75 a meno di 100 unità (HR = 1,85; IC al 95% 1,35-2,53) e almeno 100 unità al giorno (HR 2,16; IC al 95% 1,58-2,93).

Tuttavia, gli aggiustamenti per le variazioni tempo-dipendenti del controllo glicemico, del peso corporeo, la frequenza di eventi ipoglicemici e l'insorgenza di eventi cardiovascolari hanno ridotto la forza dell'associazione e solo le due dosi più alte di insulina sono rimaste associate a un aumento della mortalità. Applicando i modelli strutturali marginali è stata documentata una associazione non significativa tra la dose di insulina e tutte le cause di mortalità ($P > 0,1$).

Parole chiave: Insulina, eventi cardiovascolari, mortalità, studio coorte retrospettivo

Conflitto di interessi:

Questo lavoro è stato supportato da un grant ottenuto da Heart and Stroke Association del Canada (G-13-002788), un grant dal Canadian Institutes of Health Research (FRN173599 - 287647) ed un Ignite R&D grant dal Newfoundland and Labrador Research and Development Corporation.

SWY ha ricevuto una grant di ricerca da Sanofi -Aventis per lavori non legati al diabete.

Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Gamble, et al. *Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;doi:10.1016/s2213-8587(16)30316-3.*

Efficacia e sicurezza comparative della talidomide e della lenalidomide in pazienti con mieloma multiplo negli Stati Uniti d'America: uno studio di coorte basato sulla popolazione

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il trattamento del mieloma multiplo si è trasformato agli inizi del nuovo secolo quando fu scoperto che la talidomide, un vecchio farmaco ad azione sedativa ed anti-emetica, induceva remissione del mieloma in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. Nel 2006 la talidomide ha ricevuto l'approvazione dalla US Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento del mieloma multiplo in combinazione con il desametasone. Successivamente sono stati approvati altri due derivati del farmaco: la lenalidomide (Revlimid), anche nel 2006, e la pomalidomide (Pomalyst) nel 2013. Un altro farmaco non correlato ad essi, il bortezomib (Velcade), ha ricevuto l'approvazione per il trattamento in prima linea del mieloma multiplo nel 2008. Questi 4 farmaci sono attualmente utilizzati per il trattamento del mieloma multiplo, sia di nuova diagnosi che in recidiva o nel mieloma multiplo refrattario. Nel 2015 le linee guida del "National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology" raccomandano che i pazienti che non hanno ricevuto precedenti trattamenti terapeutici la talidomide e la lenalidomide siano parte del trattamento di categoria 1 (preferito). Rimangono tuttavia, perplessità e controversie sulla loro efficacia e sicurezza comparativa.

Scopo di questo studio osservazionale di coorte è stato quello di analizzare l'efficacia e la tollerabilità della talidomide e della lenalidomide nell'utilizzo clinico di routine per il trattamento del mieloma multiplo negli USA, nonché di valutare il rischio di morte e di neuropatia periferica associato a ciascun regime terapeutico.

I pazienti sono stati identificati e seguiti utilizzando database amministrativi di una grande compagnia assicurativa statunitense (UnitedHealth). I pazienti erano considerati eleggibili se avevano iniziato il trattamento con lenalidomide o talidomide tra il 2004 e il 2013. Sono stati identificati 2712 nuovi utilizzatori di talidomide e 1444 di lenalidomide. Di questi, 1240 utilizzavano la talidomide (46%) e 1047 (73%) la lenalidomide. Sono stati esclusi dallo studio 113 del gruppo della talidomide e 143 del gruppo della lenalidomide poiché avevano ricevuto prescrizione medica per l'utilizzo di farmaci per il trattamento del dolore neuropatico prima dell'ingresso nello studio clinico. Dopo aver selezionato ed escluso i pazienti che avevano iniziato ad utilizzare talidomide prima del 29 giugno 2006 la coorte analitica includeva 406 pazienti nel gruppo della talidomide e 858 in quello della lenalidomide. L'età media dei pazienti era pari a 60 anni. Circa il 21% di ciascuna coorte aveva una storia precedente di diabete ed il 60% di cancro. L'utilizzo del desametasone nei 180 giorni precedenti l'inizio dello studio era simile nei due gruppi (21% versus 22%). L'insufficienza renale era lievemente più alta per i pazienti utilizzatori della talidomide (22% versus 13.5%). Il regime chemioterapico iniziale includeva più frequentemente bortezomib e desametasone nel gruppo della lenalidomide rispetto alla talidomide (13.5% versus 5.2%). Tra i 406 nuovi utilizzatori di talidomide, 142 (35%) sviluppavano neuropatia periferica durante un periodo medio di follow up di 499 giorni/persona. Tra gli 858 nuovi utilizzatori di lenalidomide 244 (29%) sviluppavano neuropatia durante un periodo osservazionale di 587 giorni/paziente. Pertanto gli utilizzatori di lenalidomide presentavano un rischio ridotto di incidenza di neuropatia rispetto agli utilizzatori di (HR 0.71, 95% CI: 0.56e0.92). Non sono state osservate differenze nell'incidenza dei decessi tra i due gruppi (HR 1.00, 95% CI: 0.71e1.41).

Conclusione: questo studio ha evidenziato che per i pazienti affetti da mieloma multiplo iniziare il trattamento terapeutico di routine con lenalidomide piuttosto che con talidomide non presenta vantaggi significativi nel ridurre la mortalità ma è associato ad un rischio minore neuropatia periferica.

Riferimento bibliografico: Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study
Jing Luo, Joshua J. Gagne, Joan Landon, Jerry Avorn, Aaron S. Kesselheim

European Journal of Cancer, 70: 22-33 (2017)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.018>

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

Studio osservazionale sullo switch terapeutico da natalizumab a farmaci immunomodulatori nella sclerosi multipla

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il natalizumab (NTZ), anticorpo monoclonale umanizzato contro la alfa-4 integrina, è stato il primo farmaco mirato con provata efficacia nella sclerosi multipla (MS) recidivante-remittente (RRMS). Nonostante abbia dimostrato un effetto sui livelli d'attività della malattia clinica, radiologica e sulla progressione dell'atrofia cerebrale, il suo utilizzo è limitato dal rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML è un'infezione virale opportunistica che presenta rischi aumentati d'insorgenza nei pazienti sieropositivi per il JC virus, soprattutto tra coloro che hanno ricevuto NTZ per più di 2 anni o che sono stati precedentemente esposti ad altri immunosoppressori. In caso di sospensione di NTZ per differenti motivi quali l'intolleranza al farmaco, il desiderio di gravidanza, la mancanza di efficacia, o lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti, si stanno studiando alternative per prevenire la riattivazione della sclerosi multipla quali lo switch farmacologico a farmaci immunomodulatori. Infatti, 3-6 mesi dopo l'interruzione di NTZ i pazienti sono a rischio di tornare a livelli simili a quelli della malattia prima dell'inizio del trattamento, od avere un rimbalzo o peggioramento a livelli di attività pre-trattamento. Anche se diversi studi hanno dimostrato che né l'interferone e glatiramer acetato (GA), né boli di steroidi sono efficaci nel fornire il pieno controllo della malattia, quando prescritti dopo il NTZ gli stessi agenti immunomodulatori hanno mostrato un ragionevole controllo di attività della malattia e potrebbero pertanto essere considerati un'opzione in un gruppo specifico di pazienti. Altri studi hanno anche riportato un notevole rischio di riattivazione in seguito all'uso di fingolimod dopo NTZ. Sono stati osservati risultati migliori quando la sostituzione del NTZ con immunomodulatori è avvenuta con intervalli di tempo più brevi, sottolineando l'importanza di un inizio precoce del trattamento alternativo nel ridurre il rischio di recidiva di malattia. Dai recenti studi valutanti con le nuove terapie orali, è chiaro che il passaggio da NTZ a dimetil fumarato risultati in un aumento delle recidive.

Al momento della decisione del farmaco da utilizzare una volta stoppata la terapia con natalizumab, i medici dovrebbero prendere in considerazione non solo le reali conseguenze della riattivazione/rimbalzo della malattia, ma anche i potenziali benefici dovuti alla riduzione del rischio di PML, soprattutto nei pazienti con basso e medio rischio di PML associata a NTZ.

La strategia migliore per prevenire la riattivazione della malattia dopo la sospensione di NTZ dovrebbe essere basata su parametri clinici presenti prima dell'inizio della terapia e sull'eventuale presenza di PML; specie nel caso di prosecuzione della terapia con farmaci immunosoppressori. Siccome la PML si verifica non solo dopo il passaggio da NTZ a fingolimod, ma anche con utilizzo esclusivo di fingolimod o dimetil fumarato in pazienti che non hanno mai ricevuto il NTZ, l'impatto dell'uso graduale di immunosoppressori è ancora in discussione.

Lo scopo di questo studio era di determinare l'effetto dei farmaci immunomodulatori in grado di modificare l'andamento clinico della sclerosi multipla, in pazienti con rischio di riattivazione clinica o radiologica dopo la cessazione della terapia con natalizumab.

In questo articolo viene descritto uno studio osservazionale prospettico condotto in 7 unità di neurologia in Spagna. Sono stati inclusi 27 pazienti di età compresa tra i 18 e 60 anni con diagnosi di RRMS in base ai criteri di McDonald 2005, e trattati con NTZ per almeno 1 anno nel periodo compreso tra aprile 2012 e luglio 2013. I pazienti dovevano decidere in collaborazione con i loro medici di interrompere NTZ e passare ad una terapia basata su interferone beta o GA entro 4 settimane dopo l'interruzione NTZ. I pazienti avevano interrotto NTZ perché erano ad alto rischio di PML, anche se nessuno aveva segni di questa patologia.

Al momento dello studio, l'indice anticorpale non era necessario per lo screening individuale del rischio di PML come è ora raccomandato da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). I

pazienti potevano essere trattati con 1 g di metilprednisolone per via endovenosa o per via orale ogni 15 giorni nei primi 3 mesi dopo la cessazione NTZ, data la sua efficacia nel prevenire la riattivazione della patologia. Sono stati esclusi tutti pazienti che erano incinta prima dell'utilizzo di farmaci alternativi, che avevano altre malattie neurologiche, allergia all'interferone beta o al GA; una storia di PML o sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria (IRIS), che non erano in grado di sottoporsi a risonanza magnetica, o erano senza dati clinici disponibili nel corso degli ultimi 2 anni o nel periodo di trattamento con NTZ. È stato vietato l'uso di un agente immunomodulante che aveva fallito in precedenza nello stesso paziente, così come l'uso concomitante di altri immunosoppressori eccetto i corticosteroidi. Questo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association. Lo studio e tutti i suoi emendamenti hanno seguito le normative nazionali e sono stati approvati dai comitati etici dei centri partecipanti. Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato scritto.

L'obiettivo di questo studio era di valutare l'attività della malattia secondo la scala Expanded Disability Status Scale (EDSS) e il tempo libero da recidive dopo la sospensione di NTZ. È stato anche valutato il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) e l'attività radiologica sulla base del numero medio di lesioni captanti il gadolinio (Gd+) e la percentuale di pazienti che mostravano lesioni Gd+ e/o nuove o più estese lesioni iperintense in T2. Come endpoints secondari sono stati inclusi gli eventi avversi ed il tasso di interruzione del trattamento.

A causa del disegno osservazionale dello studio, il numero di visite durante i 12 mesi di sospensione della terapia con NTZ sono stati programmati in base alle usuali pratiche cliniche di ogni centro partecipante. Le ricadute e la scala EDSS sono state valutate a 3, 6, 9, e 12 mesi dopo l'interruzione di NTZ, e le lesioni alla risonanza magnetica (Gd+, nuove lesioni o ingrandimento di regioni T2 iperintense) sono state misurate a 12 mesi dopo la cessazione del NTZ, con una valutazione facoltativa a 6 mesi. I dati sulle ricadute e della EDSS sono stati retrospettivamente raccolti da cartelle cliniche prima di iniziare il trattamento con NTZ e successivamente ogni anno durante il periodo di trattamento NTZ.

La ricaduta è stata definita come un nuovo sintomo neurologico o peggioramento sintomatologico verificato almeno 30 giorni dall'evento precedente e dalla durata superiore alle 24 ore, in assenza di febbre. Il tasso ARR è stato stimato come il numero totale di recidive diviso per il tempo totale nello studio. L'attività radiologica è stata definita come la comparsa di lesioni Gd+ e/o lesioni nuove o ingrandimento di zone T2 iperintense nella risonanza magnetica cerebrale.

I dati sono stati analizzati mediante statistiche descrittive. Le variabili quantitative sono state descritte con misure di tendenza centrale e di dispersione (media \pm SD), e le variabili qualitative come frequenze assolute (n) o relative (%). I confronti sono stati eseguiti utilizzando test parametrici (t di Student) o non parametrici (Mann-Whitney o Wilcoxon) per le variabili quantitative, e chi-quadrato (o test esatto di Fisher) per le variabili qualitative, utilizzando come livello di significatività di riferimento la p di 0,05. I dati sono stati analizzati utilizzando il pacchetto statistico SPSS.

Dei 27 pazienti arruolati, 6 sono stati esclusi dallo studio perché hanno smesso la terapia con NTZ ed iniziato un trattamento con immunomodulatori prima dell'approvazione da parte del comitato etico dello studio. Pertanto, 21 pazienti sono stati inclusi nell'analisi finale.

I pazienti avevano un'età media di 44,2 anni, la maggior parte di loro erano donne (61,9%) e il punteggio medio di EDSS era 4.0. Diciannove pazienti (90,4%) sono stati trattati con interferone beta e passati a NTZ dopo il fallimento. Gli altri 2 pazienti erano naïve e sono stati trattati in prima linea con NTZ a causa della presentazione aggressiva di MS. La durata media della malattia al momento dell'inizio della terapia con NTZ era di 11,3 anni. Dopo il NTZ, 19 pazienti sono passati a farmaci modificanti la malattia (DMD) a causa dell'alto rischio di PML, essendo positivi per il JC-virus o trattati per più di 2 anni, o 2 pazienti per gravidanza e malattie concomitanti, rispettivamente. Venti pazienti hanno ricevuto GA e 1 paziente interferone beta. Quindici pazienti (71,4%) hanno ricevuto corticosteroidi per prevenire la recidiva e l'IRIS. Il tempo medio di trattamento con NTZ prima della sospensione era di 27,6 mesi. Durante il periodo di follow-up di 12 mesi dopo il NTZ, 2 pazienti (9,5%) hanno interrotto il trattamento con GA prematuramente: uno a causa della gravidanza e l'altro a causa di attività radiologica. La media del numero di ricadute annue è significativamente diminuito dal 1,6 dell'anno precedente prima di NTZ a 0,1 durante il trattamento con NTZ ($p < 0.001$). Dodici mesi dopo il passaggio da NTZ a DMD, il numero di ricadute è aumentato non

significativamente a 0.3 ($p = 0,083$ vs ARR durante NTZ) e non ha raggiunto i livelli di base, precedenti al trattamento con NTZ ($p < 0,001$ vs ARR prima di NTZ). Il numero di recidive nel periodo da 6 a 9 mesi dopo la cessazione del NTZ è stato il più alto registrato (0,76), ma non ha mai raggiunto i tassi di ricaduta simili a quelli visti prima del trattamento stesso. Inoltre, si è notevolmente ridotto a 0,22 da 9 a 12 mesi dopo la cessazione. Durante il periodo di 12 mesi dopo il passaggio da NTZ a DMD, il 71,4% dei pazienti non ha subito una ricaduta della malattia e 6 pazienti (28,6%) hanno registrato un totale di 7 ricadute. Due di queste ricadute erano di moderata intensità (punteggio di EDSS da 2 e 2,5 punti). I pazienti con ricidiva dopo NTZ non hanno avuto un'attività di malattia significativamente più alta prima del trattamento con NTZ rispetto ai pazienti che non hanno mostrato ricaduta (ARR 1,7 vs. 1,3; $p = 0,302$), anche se hanno avuto più alti punteggi di EDSS ($5,7 \pm 1,1$ vs $3,4 \pm 1,2$; $p = 0,001$). Non sono state riscontrate differenze significative nei punteggi di EDSS quando il periodo prima del trattamento NTZ è stato confrontato sia con il periodo durante il trattamento NTZ ($4,0 \pm 1,5$ vs $3,7 \pm 1,5$; $p = 0,187$) od il periodo di 12 mesi dopo la terapia con NTZ ($4,0 \pm 1,5$ vs $3,9 \pm 1,7$; $p = 0,796$). Tuttavia, la media del punteggio di EDSS era leggermente aumentato per il periodo di 12 mesi dopo l'interruzione di NTZ ($3,7 \pm 1,5$ vs $3,9 \pm 1,7$; $p = 0,008$). Prima dell'inizio del NTZ, l'85% dei pazienti aveva avuto segni di attività di malattia radiologica (lesioni Gd+ o lesioni nuove o ingrandimento di aree T2 iperintense). Tutti questi pazienti hanno mostrato nuove o più estese lesioni iperintense in T2, ma solo il 25% ha avuto almeno una lesione Gd+. L'attività radiologica è stata ridotta al 5,5% dei pazienti durante il trattamento con NTZ. Durante questo periodo i pazienti hanno mostrato nuove o più estese lesioni in T2, ma nessuna nuova lesione Gd+. Dei 16 pazienti con dati radiologici nei 12 mesi dopo il trattamento con NTZ, 6 (37,5%) hanno mostrato segni di attività radiologica (5 pazienti con nuova attività T2 e solo 1 con lesioni Gd+).

Il profilo di sicurezza è stato coerente con il quanto aspettato per gli agenti immunomodulatori. Gli eventi avversi sono stati infatti limitati ad alcuni casi di reazione sistemica al GA ed a sindrome simil-influenzale con interferone. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi.

I risultati di questo studio, anche se osservazionale e basato su un piccolo campione di pazienti, ci portano a sostenere la possibilità di utilizzare il natalizumab per fermare la progressione della sclerosi multipla, seguito da un trattamento meno intenso ma meno rischioso in pazienti con malattia non molto attiva. Questo permette di avere a disposizione un trattamento in grado di mantenere un controllo accettabile della patologia, senza aumentare troppo i rischi per il paziente.

Questo studio ha dimostrato che i farmaci DMD (GA e interferone) possono mantenere un basso tasso di ricadute cliniche e radiologiche nei pazienti trattati in precedenza con NTZ che hanno dovuto interrompere la terapia. Inoltre, in linea con diversi studi, i pazienti non hanno mostrato evidenza di un ritorno di attività della malattia clinica dopo la cessazione di NTZ, in quanto la patologia non ha mai raggiunto la stessa velocità di progressione riscontrata prima del trattamento. La notevole ripresa di malattia che la popolazione ha sperimentato a 6-9 mesi dalla fine del trattamento, rafforza l'idea che gli effetti residui del NTZ persistono per un massimo di 6 mesi. Quindi, la terapia di induzione a breve termine con un potente agente immunosoppressore, seguita da terapia di mantenimento immunomodulante, può essere considerata una valida opzione per il trattamento dei pazienti affetti da MS.

Parole chiave:

Sclerosi Multipla, Natalizumab, Switching Terapeutico, Farmaci Immunomodulatori, Studio Osservazionale.

Conflitto di interessi:

Dr. Villaverde-González ha ricevuto emolumenti per consulenze o sovvenzioni a sostegno della ricerca da Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, e Teva Pharmaceuticals. Il resto degli autori non ha dichiarato rapporti finanziari o personali con altre persone o organizzazioni che potrebbero avere influenzato impropriamente i risultati del seguente lavoro.

Riferimenti bibliografici:

Observational Study of Switching from Natalizumab to Immunomodulatory Drugs.

Villaverde-González R, Gracia Gil J, Pérez Sempere A, Millán Pascual J, Marín Marín J, Carcelén Gadea M, Gabaldón Torres L, Moreno Escribano A, Candelieri Merlicco A.
Eur Neurol. 2017 Jan 5;77(3-4):130-136. doi: 10.1159/000453333.

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) Prof Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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