



Newsletter numero 210 dell'01.05.2017

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 di alirocumab in base a tipo e dose di statina in uso: analisi aggregata di 8 studi clinici di fase 3 ODYSSEY
- Terapia di combinazione o monoterapia con tocilizumab o monoterapia con metotrexato in pazienti metotrexato-naive con artrite reumatoide precoce: follow-up di due anni dei risultati clinici e radiografici dal trial randomizzato FUNCTION
- Esposizione a statine associata alla riduzione del rischio di fratture nei pazienti anziani con patologie cardiovascolari: risultati dello studio osservazionale AIFA-1 GrADE
- Associazione tra l'uso del vaccino quadrivalente contro il papilloma virus umano (HPV) durante la gravidanza e il rischio di esiti avversi: risultati di uno studio condotto su dati di registro
- Uno studio prospettico sull'uso di natalizumab in pazienti pediatriche con sclerosi multipla recidivante

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Efficacia di un dispositivo medico contenente protezione solare (50+ SPF) e piroxicam 0.8 % per la cheratosi attinica e campo di cancerizzazione: uno studio multicentrico, a singolo cieco di 3 mesi
- Impiego del dispositivo PainVision® per la valutazione dell'efficacia della radiofrequenza pulsata associata a terapia farmacologica per il trattamento del dolore neuropatico postoperatorio e correlazione con le tradizionali scale di misura del dolore

Efficacia di alirocumab in base a tipo e dose di statina in uso: analisi aggregata di 8 studi clinici di fase 3 ODYSSEY*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Le statine rappresentano attualmente la terapia di prima scelta per ridurre i livelli di colesterolo LDL (LDL-C, lipoproteine a bassa densità) in pazienti con rischio cardiovascolare. Tuttavia, alcune popolazioni di pazienti, quali quelli con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), con ipercolesterolemia eterozigote familiare (HeFH) o non tolleranti alte dosi di statine, necessitano di un'ulteriore riduzione di LDL-C, al di là di quella ottenuta con le statine, in quanto tale strategia terapeutica non risulta essere adeguatamente sufficiente. Per tali pazienti, le ultime linee guida suggeriscono, a seconda del livello di rischio, l'integrazione di terapie con ezetimibe (inibitore dell'assorbimento del colesterolo) o con un inibitore della proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (i-PCSK9), come alirocumab. PCSK9, promuovendo la degradazione dei recettori LDL sugli epatociti deputati alla rimozione del LDL-C dal sangue, ne aumenta la concentrazione plasmatica; pertanto, la sua inibizione ad opera dell'anticorpo monoclonale, quando aggiunto alla terapia con statine, comporta una riduzione del 50-60% del livello di LDL-C. È noto che la terapia con statine aumenta i livelli di PCSK9 circolante attraverso l'attivazione statino-mediata di un fattore di trascrizione, che comporta non solo una maggiore espressione del gene di LDL-R ma anche del gene di PCSK9. L'efficacia degli anticorpi monoclonali i-PCSK9 potrebbe, quindi, essere potenzialmente influenzata dall'utilizzo di dosi maggiori di statine rispetto a quelle più basse, a causa di un aumento dei livelli di PCSK9 e della *clearance* target-mediata.

Obiettivo di tale studio è valutare se la riduzione dei livelli di LDL-C ottenuto in seguito al trattamento con alirocumab è influenzata dal tipo e dalla dose di statina in uso.

Tale analisi è stata condotta utilizzando i dati di 8 studi clinici randomizzati, multicentrici, controllati, in doppio cieco, inseriti nel programma di studi clinici ODYSSEY, per i quali è stato considerato come background terapeutico la terapia con statine. Per tutti gli studi sono stati reclutati pazienti ad alto rischio ASCVD, ma in particolare 3 studi (FH I, FH II, e HIGH FH) hanno reclutato esclusivamente pazienti con HeFH. Secondo i criteri di inclusione di 6 degli studi considerati in tale analisi (LONG TERM, ALTA FH, FH I, FH II, COMBO I e COMBO II) i pazienti arruolati erano stati trattati con le massime dosi tollerate di statine (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg o simvastatina 80 mg). Solo in seguito ad approvata motivazione fornita dall'investigatore, quale ad esempio intolleranza alle statine o pratica regionale di riferimento, sono state autorizzate dosi di statine inferiori (intese come dosi basse, moderate o off-label come 5 mg/settimana). I pazienti di altri 2 studi, OPTIONS I e OPTIONS II, erano stati trattati unicamente con atorvastatina 20 o 40 mg e rosuvastatina 10 o 20 mg, rispettivamente. Livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dl per i pazienti con precedenti eventi cardiovascolari e ≥ 100 mg/dl per quelli senza eventi ASCVD precedenti ma con altri fattori di rischio, sono stati considerati criteri di inclusione per tutti gli studi, ad eccezione degli studi TERM LONG e ALTA FH, in cui i criteri di LDL-C sono stati ≥ 70 e ≥ 160 mg/dl per tutti i pazienti, rispettivamente. I pazienti con valori di trigliceridi > 400 mg/dL sono stati esclusi da tutti gli studi. I pazienti arruolati sono stati randomizzati al trattamento con alirocumab o controllo (placebo o ezetimibe) in un rapporto 2:1 (ad eccezione che per gli studi OPTIONS I e II in cui è stato utilizzato un rapporto 1:1).

Il periodo di trattamento in doppio cieco è stato pari a 24-104 settimane. Per tale analisi, i dati di efficacia sono stati raggruppati in tre gruppi in base alla dose di alirocumab iniziale e al controllo. Due studi hanno confrontato alirocumab 150 mg somministrato ogni 2 settimane (Q2W) rispetto al placebo (Gruppo 1). Gli altri due gruppi hanno utilizzato una strategia di aumento di dose (75/150 mg Q2W), per cui l'iniziale dose di alirocumab pari a 75 mg è stata aumentata, alla 12^o settimana, a 150 mg, per livelli LDL-C superiori alla soglia definita nel protocollo se all'8^o settimana i livelli LDL-C avessero superato la soglia definita nel protocollo (≥ 70 mg/dl in tutti gli studi, tranne OPTIONS I e II, in cui la soglia era LDL-C ≥ 70 mg /dl o ≥ 100 mg/dl in base al livello di rischio dei pazienti). Tre studi hanno confrontato alirocumab 75/150 mg Q2W rispetto al placebo (Gruppo 2) e 3 studi hanno confrontato alirocumab 75/150 mg Q2W rispetto ad ezetimibe (Gruppo 3). I dati al basale e di efficacia sono stati analizzati in sottogruppi in base al tipo e alla dose di statina in uso, mentre i dati di sicurezza sono stati

raccolti e analizzati a seconda del trattamento di controllo (placebo o ezetimibe) e in base alla dose di statina utilizzata. Gli *endpoints* di efficacia includevano la variazione percentuale media di LDL-C dal basale alla 24^o settimana (che costituiva l'endpoint primario in tutti gli studi), e la percentuale di pazienti che avesse raggiunto gli obiettivi relativi ai livelli di LDL-C in base al rischio. I dati sono stati analizzati utilizzando un approccio *intent-to-treat*, includendo tutti i dati lipidici indipendentemente dall'aderenza trattamento dei pazienti.

Complessivamente sono stati inclusi nello studio 4629 pazienti, le cui caratteristiche demografiche e cliniche erano ugualmente distribuite tra i pazienti trattati con alirocumab e quelli nei gruppi di controllo, ad eccezione di piccole differenze che riflettevano i diversi criteri di inclusione dei singoli studi. Difatti, i pazienti del gruppo 2 presentavano meno eventi aterosclerotici e patologia diabetica ma più ipercolesterolemia familiare, erano mediamente più giovani (55 anni rispetto ai 60 e 62 anni del primo e del terzo gruppo, rispettivamente), con livelli medi basali di LDL-C più alti e dosi maggiori di statine.

2704 pazienti (58,4%) erano in terapia con statine ad alto dosaggio (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg, simvastatina 80 mg), il 28,6% a dosi moderate (atorvastatina 20- <40 mg, rosuvastatina 10- <20 mg, simvastatina 40- <80 mg), e il 12,9% a basso dosaggio (atorvastatina <20 mg, rosuvastatina <10 mg o simvastatina <40 mg). Tutti i pazienti degli studi dei Gruppi 1 e 2, nonché il 69,8% dei pazienti nel Gruppo 3 (tutti dallo studio COMBO II) erano in trattamento con statina alle massime dosi tollerate, così come richiesto dai criteri di inclusione dello studio. La percentuale di questi pazienti trattati con dosi più elevate variava dal 48,2% al 78,3% di tutti i gruppi. Pratiche regionali o locali e storia pregressa di sintomi muscolari e/o aumento dei livelli della creatin-chinasi sono state le cause più comuni di interruzione del dosaggio massimo di statina. Tra i pazienti trattati con dosi moderate o basse, una piccola parte (0,7%; N=34/4629) ha ricevuto dosi non standard o *off-label* di statine. La dose di alirocumab è stata aumentata da 75 a 150 mg Q2W alla 12^o settimana nel 35% e il 18% dei pazienti dei Gruppi 2 e 3, rispettivamente.

I pazienti trattati con alirocumab hanno presentato maggiori riduzioni di LDL-C rispetto ai controlli a prescindere dal tipo e dalla dose di statina in uso. Inoltre, in tutti i gruppi di studio, non è stata osservata alcuna associazione tra dosaggio di statina utilizzato e variazione percentuale di LDL-C per alirocumab rispetto al controllo a 24 settimane (*p-value* non significativo), così come non è emersa dipendenza tra le riduzioni assolute di LDL-C e il tipo e la dose di statina usata. La proporzione di pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi di riduzione del colesterolo LDL (a seconda del rischio cardiovascolare) è stato costantemente superiore con alirocumab rispetto al controllo per qualsiasi dose di statina, senza alcuna relazione tra dose di statina e raggiungimento degli obiettivi. Sebbene sia emerso un trend di associazione tra elevati livelli basali di PCSK9 e maggiore probabilità al raggiungimento degli obiettivi, non è risultato significativo.

Per quanto concerne gli aspetti di sicurezza, l'incidenza di eventi avversi emersi durante il trattamento, eventi avversi gravi, con esito fatale o che abbiano comportato la sospensione del trattamento è risultata simile tra alirocumab e i controlli, ad eccezione di un maggior tasso di reazioni al sito di iniezione con alirocumab. Non ci sono state inoltre importanti differenze nel profilo di sicurezza tra i pazienti trattati con dosi più alte o più basse di statine.

In conclusione, indipendentemente dal dosaggio e dal tipo di statina in uso (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina), l'aggiunta di alirocumab ai dosaggi di 75 o 150 mg due volte a settimana ha comportato significative riduzioni dei livelli di LDL-C e una maggiore percentuale di pazienti che hanno ottenuto risultati favorevoli in termini di livelli di LDL-C rispetto sia a placebo sia ad aggiunta di ezetimibe. Inoltre, alirocumab risulta ben tollerato rispetto ai controlli, indipendentemente dalla dose di statina in uso.

Parole chiave: alirocumab, statine, analisi aggregata, studi clinici di fase III.

Conflitto di interesse: diversi autori hanno ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Catapano AL, Lee LV, Louie MJ, Thompson D, Bergeron J, Krempf M. Efficacy of alirocumab according to background statin type and dose: pooled analysis of 8 ODYSSEY Phase 3 clinical trials. *Sci Rep.* 2017 Apr 4;7:45788.

Terapia di combinazione o monoterapia con tocilizumab o monoterapia con metotrexato in pazienti metotrexato-naive con artrite reumatoide precoce: follow-up di due anni dei risultati clinici e radiografici dal trial randomizzato FUNCTION*A cura del Dott. Fausto Chiazza*

In pazienti affetti da artrite reumatoide (RA) con scarsa prognosi, è raccomandato un trattamento intensivo precoce, che comprende l'aggiunta di un agente biologico ai farmaci antireumatici convenzionali sintetici (DMARD).

Il Tocilizumab (TCZ), un inibitore del recettore dell'interleuchina-6, ha dimostrato sicurezza ed efficacia in pazienti con RA con ridotta risposta ai DMARD in associazione con DMARD e come monoterapia. Il trial clinico di fase III FUNCTION ha valutato con successo l'efficacia e la sicurezza del TCZ in combinazione con metotrexato (MTX) e come monoterapia in pazienti con RA precoce, attiva e progressiva che erano MTX-naive.

Questa analisi ha esaminato se i vantaggi clinici e i profili di sicurezza del tocilizumab precedentemente riportati nel trial di fase III FUNCTION sono stati mantenuti attraverso 104 settimane di trattamento.

Pazienti MTX-naive (≥ 18 anni) con RA moderata o grave, attiva e precoce (≤ 2 anni) sono stati assegnati in modo casuale (1:1:1:1) ai gruppi 8 mg/kg TCZ+MTX, 4 mg/kg TCZ+MTX, 8 mg/kg TCZ+placebo (monoterapia TCZ) o placebo+MTX.

I criteri di inclusione comprendevano DAS28-ESR (*Disease Activity Score for Rheumatoid Arthritis*) > 3.2 , tasso di sedimentazione (ESR) ≥ 28 mm/h o proteina C reattiva (CRP) ≥ 1 mg/dL, seropositività per gli anticorpi RF o anti-CCP ed erosione associata a RA in più di un'articolazione.

Alla settimana 52, i pazienti che avevano ricevuto 4 mg/kg di TCZ+MTX o placebo+MTX che non avevano ottenuto un effetto (*low disease activity*, LDA; DAS28-ESR ≤ 3.2) sono stati commutati a 8 mg/kg TCZ+MTX (*escape therapy*).

L'efficacia è stata valutata nella popolazione *intent-to-treat* (ITT) (pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di TCZ/placebo) valutando remissione DAS28-ESR (< 2.6) e LDA, gli score dell'*American College of Rheumatology* (ACR) 20/50/70 e il confronto tra le radiografie al basale, alla settimana 52 e alla settimana 104.

La sicurezza è stata valutata in tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno 1 trattamento TCZ+placebo. Sono stati segnalati eventi avversi (AE) moderati e gravi (SAE).

Di 1162 pazienti randomizzati, 1157 sono stati inclusi nella popolazione ITT e 1153 nella popolazione per la valutazione della sicurezza; 809 (69,6%) hanno completato la settimana 104. Nella settimana 52, il 33% (95/290) dei pazienti che aveva ricevuto 4 mg/kg di TCZ+MTX e il 49% (142/289) dei riceventi placebo+MTX sono stati commutati alla *escape therapy* con 8 mg/kg TCZ+MTX. Le caratteristiche demografiche e le condizioni patologiche basali erano simili tra le varie categorie di pazienti.

I tassi di remissione DAS28-ESR sono stati mantenuti tra le settimane 52 e 104. La remissione di DAS28-ESR è stata ottenuta nel 49,3% (143/290) dei pazienti nel gruppo 8 mg/kg TCZ+MTX alla settimana 52 e nel 47,6% (138/290) alla settimana 104, mentre una remissione DAS28-ESR e LDA è stata ottenuta rispettivamente nel 57,9% (168/290) e nel 55,5% (161/290) dei pazienti. La proporzione dei pazienti che hanno perso DAS28-ESR e LDA (DAS28-ESR $> 3,2$ in due visite consecutive) dopo la settimana 52 sono state 4,2% (7/168) nel gruppo 8 mg/kg TCZ+MTX e 4,8% (7/147) nel gruppo in monoterapia 8 mg/kg TCZ. Le percentuali di pazienti che hanno ottenuto le risposte ACR20, ACR50 e ACR70 sono state simili alle settimane 52 e 104 nella monoterapia 8 mg/kg TCZ e nella combinazione 8 mg/kg TCZ+MTX. Dopo 52 settimane di *escape therapy*, il 30,5% (29/95) e il 51,4% (73/142) dei pazienti che avevano ricevuto 4 mg/kg TCZ+MTX e placebo+MTX hanno ottenuto una remissione DAS28-ESR. Le percentuali di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 dopo 52 settimane di *escape therapy* sono state rispettivamente del 43,0%, del 30,3% e del 16,2% nel gruppo di precedentemente placebo+MTX e rispettivamente del 29,5%, del 16,8% e del 6,3% nel gruppo precedentemente 4 mg/kg TCZ+MTX.

L'inibizione della progressione radiografica è stata mantenuta tra le settimane 52 e 104 per entrambi i gruppi TCZ da 8 mg/kg ed è stata numericamente maggiore nel gruppo 8 mg/kg TCZ+MTX.

83 pazienti con SAE sono stati riportati nel gruppo 8 mg/kg TCZ+MTX rispetto ai 67, 58 e 31 dei gruppi 8 mg/kg TCZ+placebo, 4 mg/kg TCZ+MTX e placebo+MTX.

La maggior parte degli AE erano lievi o moderati in intensità. Le infezioni sono state gli AE/SAE più frequentemente riportati in tutte le terapie. Quattordici morti si sono verificate durante lo studio: nove nel primo anno e cinque nel secondo anno (nessuna nel gruppo *escape therapy*).

I pazienti con artrite reumatoide precoce trattati con tocilizumab in monoterapia o in combinazione con metotrexato hanno mantenuto i benefici clinici durante il loro secondo anno di trattamento senza nuovi segnali di sicurezza.

Parole chiave: Tocilizumab, Metotrexato, Artrite reumatoide

Conflitti d'interesse: GRB ha ricevuto onorari da Roche per conferenze e consulenza. WFR riferisce contributi e pagamenti personali da parte di Roche sul lavoro presentato. RFvV ha ricevuto sovvenzioni da Roche durante la conduzione dello studio; ha ricevuto sovvenzioni da AbbVie, Amgen, BMS, GSK, Pfizer, Roche, UCB e pagamenti personali da parte di AbbVie, Biotest, BMS, Celgene, Crescendo, GSK, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, UCB e Vertex. JK riferisce sovvenzioni e pagamenti personali da AbbVie, Eli Lilly e Company, Genentech, Pfizer, Roche Laboratories e UCB; e pagamenti personali da Amgen, Boehringer Ingelheim GmbH, Bristol-Myers Squibb Company, Crescendo Bioscience, Biopharmaceuticals di Epirus, GlaxoSmithKline, Hospira, Janssen Biotech, Merck Sharp & Dohme, Novartis Pharmaceuticals, Regeneron Pharmaceuticals, Samsung Bioepis e Sandoz. AR-R riferisce pagamenti personali da Roche e Chugai durante lo svolgimento dello studio e pagamenti personali da parte di Pfizer, Lilly, BMS, AbbVie, MSD, UCB, Janssen, Sanofi e Boehringer. RB riferisce sovvenzioni da Roche, Merck Sharp & Dohme e AbbVie al di fuori del lavoro presentato. AK è un dipendente di Genentech. SD è un dipendente di Roche Products.

Riferimenti bibliografici: Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, Kadva A, Dimonaco S. *Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial.* *Ann Rheum Dis.* 2017 Apr pii: annrheumdis-2016-210561.

Esposizione a statine associata alla riduzione del rischio di fratture nei pazienti anziani con patologie cardiovascolari: risultati dello studio osservazionale AIFA-1 GrADE

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

Le statine sono farmaci generalmente sicuri e ben tollerati, utilizzati anche per la prevenzione primaria e secondaria della morbilità e mortalità cardiovascolare. Studi in vitro e su animali hanno mostrato un aumento della densità ossea in pazienti in terapia con statine, sebbene studi clinici ed osservazionali abbiano prodotto risultati discordanti in merito alla relazione tra l'uso di questi farmaci e il rischio di fratture. Dal momento che le statine sono farmaci frequentemente prescritti e che le fratture rappresentano la causa principale di morbilità, mortalità e disabilità nei pazienti anziani, valutare la correlazione tra il loro utilizzo e il rischio di fratture è importante per l'impatto che questo potrebbe avere sulla salute pubblica.

L'obiettivo di questo studio multicentrico caso-controllo nested è stato quello di fare luce sull'associazione tra uso di statine e rischio di fratture in una coorte di pazienti anziani italiani in terapia con statine assunte per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. Lo studio è parte di un progetto finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che ha supportato il Gruppo Italiano per l'Appropriatezza Prescrittiva dei Farmaci negli Anziani (I - GrADE).

Cinque unità territoriali relative a tre regioni (Lazio, Lombardia e Toscana) e due aziende sanitarie locali (Caserta e Treviso) hanno preso parte allo studio. Questi presidi hanno coinvolto una popolazione di circa 21 milioni di assistiti del Sistema Sanitario Nazionale, circa il 35% della popolazione italiana. Sono stati inclusi tutti i pazienti di età ≥ 65 anni ospedalizzati per patologie cardiovascolari nel 2002 (Lombardia), 2005 (Toscana) e 2008 (per tutte le altre unità). Per ognuno dei presidi, il primo ricovero in ospedale verificatosi nell'anno è stato definito come data indice di ospedalizzazione. La coorte di studio era formata da pazienti naïve con almeno una prescrizione di statina nei 180 giorni successivi alla data indice di ospedalizzazione. La prima prescrizione è stata definita come data indice di prescrizione. Sono stati esclusi tutti quei pazienti che: avevano ricevuto almeno una statina nei due anni precedenti la data indice di ospedalizzazione; erano stati ricoverati per fratture nei due anni precedenti tra la data indice di ospedalizzazione e la data indice di prescrizione; presentavano caratteristiche che suggerivano un elevato rischio di caduta (diagnosi di Parkinson, ipotensione ortostatica, disturbi dell'equilibrio, epilessia, demenza, depressione, cecità, traumatismi, malattia di Paget, sindrome di Cushing, terapie per la depressione o psicosi), cancro nei due anni precedenti la data indice di ospedalizzazione; non avevano raggiunto almeno un anno di follow-up. I pazienti inclusi nella coorte finale sono stati seguiti a partire dalla data indice di prescrizione fino al primo episodio di ospedalizzazione per frattura (outcome), morte, insorgenza di tumore, emigrazione o fine del follow-up (30 Giugno 2011 - Lazio; 31 Dicembre 2012 - Caserta, Lombardia, Toscana; 31 Dicembre 2014 - Treviso). È stato condotto quindi uno studio caso-controllo *nested* nella coorte finale di pazienti naïve in terapia con statine. L'end point di interesse è stato il primo ricovero per frattura identificato durante il follow-up. Come data dell'evento in questione, è stato considerato il primo episodio di ospedalizzazione per frattura (sia essa causa primaria o secondaria del ricovero). Ogni caso è stato confrontato fino a un massimo di cinque controlli selezionati casualmente da un campione proveniente dalla coorte di partenza, la cui data di fine del follow-up non fosse precedente alla data dell'evento in questione. Il confronto è stato condotto in ognuno dei presidi sulla base di informazioni quali: sesso, età alla data dell'evento (± 1 anno) e data all'ingresso della coorte (± 28 giorni). L'intervallo tra una prescrizione e la successiva è stato calcolato utilizzando il numero di unità posologiche dispensate, assumendo per paziente una dose di una unità pro die. L'aderenza alla terapia è stata valutata attraverso la persistenza o "proportion of days covered" (PDC) e sono state considerate tre categorie di aderenza: bassa (PDC \leq 40%), intermedia (PDC dal 41% all'80%) ed elevata (PDC $>$ 80%). Covariate incluse nell'analisi sono state: tipologia e potenza delle statine e terapie aggiuntive (antidepressivi, antiaritmici, digossina, ipoglicemizzanti orali, antiepilettici, anti-ipertensivi, terapie sostitutive ormonali, corticosteroidi, bifosfonati, raloxifene, calcio, vitamina D e farmaci utilizzati per il trattamento dei disturbi da acidità gastrica) entrambe valutate sia al basale (nei due anni precedenti la data indice di prescrizione) che durante il follow-up. In più, si è tenuto conto anche delle ospedalizzazioni per specifiche patologie (ipotensione ortostatica, epilessia, demenza, depressione, cecità, malattia di Paget, sindrome di Cushing, osteomalacia e patologie croniche epatiche) e del Charlson Comorbidity Index. Gli odds ratio e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% relativi all'associazione tra frattura e categorie di PDC sono stati analizzati tramite un modello di regressione logistica, utilizzando come riferimento la categoria con più bassa aderenza alla terapia. Sub-analisi sono state condotte dopo una stratificazione per età e sesso insieme a cinque analisi di sensitività, queste ultime per verificare la solidità delle analisi fatte. Per evitare la natura arbitraria della classificazione dei PDC, nell'analisi secondaria sono state utilizzate categorie di aderenza dei PDC $< 25\%$, dal 25% al 49%, dal 50% al 74% e $\geq 75\%$. È stato inoltre valutato l'effetto correlato all'uso delle statine nell'anno precedente la data dell'evento; la prima ospedalizzazione per frattura all'anca è stata considerata come esito e una coorte di pazienti naïve per farmaci anti-ipertensivi è stata utilizzata come confronto per un'esposizione negativa; mentre i potenziali bias associati a fattori confondenti sono stati esclusi utilizzando l'approccio di Schneeweiss.

Un totale di 13 875 pazienti sono stati inclusi nello studio, in un periodo di follow-up medio di 5 anni (interquartile range 3-8 anni). I pazienti appartenenti alla coorte con fratture sono stati 964 (casi) confrontati con 4629 (controlli). L'età media dei soggetti in studio alla data dell'evento è stata di 80 anni circa, di cui il 45% maschi. Una riduzione del rischio di frattura del 21% (95% CI dal 6% al 23%) e del 25% (95% CI dal 7% al 40%) è stata osservata rispettivamente tra i pazienti con aderenza intermedia ed elevata. Una riduzione significativa

del rischio è stata evidenziata sia nei soggetti più giovani (<80 anni) che in quelli più anziani (≥ 80 anni). I risultati dello studio suggeriscono che le statine esercitino il loro effetto protettivo principalmente nei pazienti dagli 80 anni in su (-28%). L'effetto protettivo sembra essere maggiore nei pazienti di sesso maschile mentre per le donne non sono stati rilevati valori statisticamente significativi. Molto probabilmente questa evidenza è frutto di una naturale differenza nel rischio di fratture tra i due sessi. L'incidenza e la mortalità per le patologie cardiovascolari sono significativamente maggiori negli uomini rispetto alle donne e questo potrebbe aver contribuito a influenzare i risultati dello studio. L'analisi condotta presenta diverse limitazioni, in primo luogo i dati riguardano fratture di pazienti ospedalizzati quindi le fratture vertebrali asintomatiche non sono state valutate e inoltre l'aderenza alla terapia è stata dedotta dalle prescrizioni, assumendo che il PDC corrisponda al reale numero di giorni in cui il farmaco è stato utilizzato.

I risultati derivanti dal presente studio supportano le evidenze che correlano le statine ad un ridotto rischio di fratture. Questi risultati potrebbero avere un considerevole impatto sia sulla clinica che sulla salute pubblica, dal momento che le statine rappresentano farmaci di basso costo, con moderate reazioni avverse e quindi frequentemente prescritti. Ulteriori studi sono necessari per chiarire la relazione tra l'uso di statine/fratture e le donne in post-menopausa.

Parole chiave: prevenzione delle fratture; statine; caso-controllo *nested*; database; analisi di sensibilità; fattori confondenti; farmacoepidemiologia.

Conflitto di interessi: E.L. ha ricevuto supporto alla ricerca da parte dell'AIFA; A.M. dall'AIFA, dal Ministero dell'Università e della Ricerca, Gilead e Menarini. Negli ultimi due anni ha inoltre ricevuto compensi per attività di consulenza/speaker per conto di Menarini Group, IBSA, Molteni, Angelini e Pfizer Alliance. G.C. ha ricevuto supporto alla ricerca da parte della Comunità Europea, AIFA, dal Ministero dell'Università e della Ricerca. Inoltre ha preso parte a diversi progetti per conto di compagnie farmaceutiche (Novartis, GSK, Roche, AMGEN e BMS). Inoltre ha ricevuto finanziamenti dalla Roche come membro del Comitato Consultivo. Nessun conflitto di interesse è stato dichiarato dagli altri autori.

Riferimenti bibliografici: Rea F, Bonassi S, Vitale C, Trifirò G, Cascini S, Roberto G, Chinellato A, Lucenteforte E, Mugelli A, Corrao G, I-GrADE investigators. Exposure to statins is associated to fracture risk reduction in elderly people with cardiovascular disease: evidence from the AIFA-I-GrADE observational project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Mar 31.

Associazione tra l'uso del vaccino quadrivalente contro il papilloma virus umano (HPV) durante la gravidanza e il rischio di esiti avversi: risultati di uno studio condotto su dati di registro

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il vaccino contro il papilloma virus umano (*Human Papilloma Virus*, HPV) è raccomandato in tutte le ragazze e le donne di età compresa tra i 9 e i 26 anni e nel mondo più di 72 milioni di esse sono state vaccinate. Sebbene l'uso di tale vaccino non sia raccomandato in gravidanza, un certo numero di donne è esposto inavvertitamente nel primo trimestre di gravidanza, in quanto quest'ultima può non essere programmata o già riconosciuta. Tuttavia, i dati di sicurezza di tale vaccinazione durante lo stato gravidico sono limitati. Gli studi clinici per tale vaccinazione non hanno, infatti, incluso donne in stato gestazionale. Pertanto, l'analisi dei dati derivanti da tali studi evidenziano solo i rischi correlati al vaccino contro l'HPV somministrato prima dell'instaurarsi di una gravidanza. Tali studi non evidenziano una significativa differenza nel rischio di esiti negativi, sebbene un'analisi di due studi clinici condotti con il vaccino bivalente contro l'HPV abbia mostrato un aumento, seppur non significativo, del rischio di aborti spontanei in donne esposte al vaccino (meno di 90 giorni dal concepimento) rispetto a quelle non esposte. Studi osservazionali in merito sono pochi e limitati dalla grandezza del campione e dal disegno dello studio e, pertanto, inadeguati a valutare i rischi associati all'uso del vaccino contro l'HPV durante la gravidanza.

Alla luce di ciò, lo studio di seguito descritto ha avuto come scopo quello di investigare

ulteriormente il profilo di sicurezza del vaccino contro l'HPV, utilizzando dati nazionali di registro, in donne gravide. In particolare, è stata analizzata l'associazione tra il vaccino quadrivalente contro l'HPV assunto durante la gravidanza e il rischio di gravi difetti alla nascita, aborti spontanei, nati morti, nati pretermine, nati sottopeso o piccoli per l'età gestazionale.

Utilizzando il Registro delle nascite e il Registro Nazionale dei pazienti ospedalizzati, sono state identificate tutte le gravidanze in Danimarca non gemellari o esitate in aborto tra il 1 ottobre 2006 e il 30 novembre 2013. È stata stimata la data di concepimento sottraendo l'età gestazionale dalla data di nascita o di aborto. L'età gestazionale dei nati vivi e morti è stata determinata sulla base dell'ultrasonografia, mentre nel caso degli aborti anche del primo giorno dell'ultima mestruazione. Sono state, pertanto, escluse le gravidanze con dati mancanti o non plausibili per l'età gestazionale, con dati multipli sovrapposti o gravidanze in donne che non avevano vissuto in maniera continuativa in Danimarca nei 2 anni antecedenti l'inizio delle stesse. Inoltre, sono stati esclusi, nell'analisi degli aborti spontanei, tutti i casi che si sono verificati entro le prime 6 settimane di gestazione poiché molti non clinicamente identificati. Di conseguenza, sono state escluse anche le donne esposte a vaccinazione entro tale periodo. Sono state definite due coorti: una coorte, che ha incluso tutte le gravidanze dei nati vivi, è stata usata per l'analisi di gravi difetti alla nascita, nati pretermine, con basso peso alla nascita e nati piccoli per l'età gestazionale; la seconda coorte, che ha incluso tutte le gravidanze, è stata usata per l'analisi degli aborti spontanei e nati morti.

Lo studio è stato approvato dall'Agenzia Danese sulla Protezione dei Dati; inoltre, in Danimarca non è richiesto il consenso informato per gli studi basati sui dati di registro. Durante il periodo di studio, l'unico vaccino contro l'HPV usato nel programma nazionale vaccinale era quello quadrivalente (Gardasil, Sanofi Pasteur MSD). Lo scarso numero di donne che hanno assunto il vaccino bivalente (Cervarix, Glaxo Smith Kline Biologicals) prima o durante la gravidanza sono state escluse dallo studio. Poiché il vaccino quadrivalente è anche disponibile su prescrizione, è stato possibile ottenere ulteriori dati sulle vaccinazioni dal Registro di prescrizione nazionale. La data di esposizione al vaccino è stata definita come la data della prima vaccinazione o della prescrizione. Le finestre di esposizione sono state così divise: primo trimestre (dall'inizio della gravidanza fino alla 12a settimana di gestazione) per l'analisi dei gravi difetti alla nascita, dall'inizio della 7a settimana fino alla 22a settimana di gestazione per l'analisi degli aborti spontanei, prima della 37a settimana di gestazione per l'analisi dei nati pretermine e per tutto il periodo della gravidanza per l'analisi dei nati sottopeso o nati piccoli per l'età gestazionale. In ogni analisi, le gravidanze non esposte sono state definite come gravidanze in donne che non erano state vaccinate durante la specifica finestra di esposizione.

Come da Registro Nazionale dei Pazienti, i gravi difetti alla nascita sono stati definiti come la prima registrazione di diagnosi di grave difetto alla nascita entro il primo anno di vita (con un valore predittivo dell'88%), mentre gli aborti spontanei come diagnosi di morte fetale insorta entro la 22a settimana di gestazione (con un valore predittivo del 99%). Informazioni sui nati morti (definiti come perdita fetale dopo la 22a settimana di gestazione), nati pretermine (parti prima della 37a settimana di gestazione), nati sottopeso (<2500g) e nati piccoli per l'età gestazionale (peso alla nascita nel più basso decimo percentile dell'età gestazionale) sono state ottenute dal Registro delle nascite. Per considerare i potenziali fattori di confondimento, sono stati calcolati i *propensity scores* (indici di propensione), usando il metodo di regressione logistica, che stima la probabilità di vaccinazione nelle finestre temporali di esposizioni specifiche per ciascun esito, date tutte le caratteristiche al basale.

Per ciascuna delle 5 coorti identificate sulla base dell'esito da valutare (1. gravi difetti alla nascita, 2. aborti spontanei, 3. nati morti, 4. nascite pretermine, 5. nati sottopeso e piccoli per l'età gestazionale), sono stati abbinati (*matchati*) i casi di donne vaccinate con quelli di donne non vaccinate in un rapporto 1:4, in accordo all'età, all'anno di inizio della gravidanza e al *propensity score*. È stata, inoltre, aggiunta l'età gestazionale nei casi di aborti spontanei e nati morti, poiché strettamente dipendenti dall'età di gestazione. L'appaiamento è stato condotto utilizzando il metodo dell' "abbinamento sull'unità più vicina" (*nearest-neighbor matching algorithm*). Secondo il metodo di regressione di Cox sono stati stimati i valori di *Hazard Ratio* (HR) al 95% dell'intervallo di confidenza. Sono state, peraltro, condotte diverse analisi di sensibilità.

Durante il periodo in studio, sono stati identificati 649.389 casi di gravidanze, di cui 581.550 erano eleggibili in base ai criteri di inclusione dello studio. Tenuto conto delle finestre di esposizione specifiche per ciascun esito e dei criteri di esclusione, sono state create 5 sotto-coorti: per l'analisi degli aborti spontanei la sotto-coorte includeva 538.169 gravidanze (463 donne vaccinate tra le settimane di gestazione 7-22); per l'analisi dei gravi difetti alla nascita la sotto-coorte includeva 396.039 gravidanze (1665 donne vaccinate tra le settimane 0-12); per l'analisi dei nati morti 538.169 gravidanze (501 donne vaccinate dalla 7a settimana fino alla nascita); per l'analisi dei nati pretermine 397.213 gravidanze (1774 donne vaccinate tra le settimane 0-37) e per l'analisi dei nati sottopeso e nati piccoli per l'età gestazionale 395.139 gravidanze (1768 donne vaccinate in qualsiasi momento della gravidanza).

Prima di effettuare l'appaiamento, è stato osservato che le donne vaccinate erano più giovani, con un livello di istruzione più basso, non sposate, più fumatrici delle donne non vaccinate. I valori di *propensity score* variavano da 0,79 a 0,2, il che indicava una sostanziale differenza tra il gruppo vaccinato e quello non vaccinato. Dopo l'abbinamento 1:4, è stato constatato che le covariate incluse erano ben bilanciate tra i due gruppi in quasi tutte le sotto-coorti (fatta eccezione per gli aborti spontanei e i nati morti).

Nell'analisi non aggiustata prima del *matching* per *propensity score*, il vaccino quadrivalente contro l'HPV somministrato durante il periodo gestazionale è stato associato ad un più alto rischio rispetto alla non vaccinazione di neonati sottopeso (*prevalence Odds Ratio*=1,26; IC95%:1,00-1,59), nati pretermine (pOR=1,38; IC95%:1,14-1,67) e nati con gravi difetti alla nascita (pOR=1,36; IC95%: 1,06-1,75). Non era, invece, associato ad un maggior rischio nel caso di aborti spontanei (HR vs non vaccino = 0,93; IC95%:0,60-1,44), nati piccoli per l'età gestazionale (pOR=0,98; IC95%:0,83-1,14), o nati morti (HR=1,90; IC95%:0,48-7,61).

Dall'analisi delle sotto-coorti è emerso che il vaccino quadrivalente non era associato ad un rischio statisticamente maggiore rispetto alla non esposizione al vaccino di gravi difetti alla nascita (pOR=1,19; IC95%:0,90-1,58), aborti spontanei (HR=0,71; IC95%:0,45-1,14), nati prematuri (pOR=1,15; IC95%:0,93-1,42), nati piccoli per l'età gestazionale (pOR=0,86; IC95% CI:0,72-1,02), o nati sottopeso (pOR=1,10; 95% CI, 0,85 to 1,43) e anche dei nati morti (HR=2,43; IC95%:0,45-13,21) (anche se in questo caso vi erano solo due gravidanze esposte a vaccino vs quattro non esposte). Le varie analisi di sensibilità non differivano sostanzialmente dai risultati ottenuti dall'analisi principale quando non vi erano dati mancanti per le diverse covariate e quando l'appaiamento era in rapporto 1:1. Anche l'analisi di sensibilità post hoc, che escludeva le gravidanze non esposte in donne che erano state vaccinate entro 30 giorni dal concepimento o che includevano variabili non bilanciate tra i gruppi, non mostravano risultati differenti.

Lo studio condotto su scala nazionale ha evidenziato che il vaccino quadrivalente contro l'HPV, assunto nelle donne durante lo stato gestazionale, non è associato, rispetto alle donne gravide non vaccinate, ad un rischio statisticamente maggiore di insorgenza di esiti negativi per la gravidanza, quali aborti spontanei, gravi difetti alla nascita, nati morti, nati prematuri, nati sottopeso o piccoli per l'età gestazionale.

I limiti di tale studio, basato su dati di registri nazionali, includono la necessità di basarsi sulle diagnosi mediche riportate nel registro. Una errata classificazione delle stesse potrebbe risultare in una non associazione con il vaccino quadrivalente. Tuttavia, studi precedenti hanno indicato un elevato grado di attendibilità nelle diagnosi di aborti spontanei e difetti alla nascita, anche se non elevata per gli altri esiti. L'analisi è stata, inoltre, corretta per molte variabili, ma ciò non toglie la possibilità di fattori di confondimento residui.

Come evidenziato dagli autori dell'**editoriale di accompagnamento**, sebbene un ampio numero di donne sia stato immunizzato nel primo trimestre di gravidanza, quando è in atto la fase dell'organogenesi, i loro neonati non mostravano maggiori difetti alla nascita rispetto a quelli delle donne non vaccinate. Non solo, anche il numero di aborti spontanei, nati prematuri, sottopeso, piccoli per l'età gestazionale o morti non differiva significativamente tra le donne vaccinate e non vaccinate, sebbene il basso numero di nati morti. Tali dati sono, pertanto, secondo gli autori dell'editoriale, incoraggianti e supportano fortemente il profilo di sicurezza del vaccino quadrivalente contro l'HPV se assunto inavvertitamente in gravidanza. Fino a qualche anno fa, le donne gravide erano escluse dagli studi clinici poiché considerate una sottopopolazione vulnerabile. Tuttavia, la tendenza attuale è quella di coinvolgere anche le

donne in stato gestazionale in tali studi, poiché è stata dimostrata l'utilità di donne gravide immunizzate al fine di proteggere loro stesse e il loro bambino da gravi patologie infettive. A tal proposito, gli autori hanno riportato l'esempio dell'influenza pandemica H1N1, in cui un numero crescente di donne gravide avevano acconsentito alla vaccinazione, poiché la stessa infezione da H1N1 era associata ad un rischio maggiore di morbilità e mortalità materna. In conclusione, quando un vaccino deve essere assunto specificamente in donne in gravidanza, è importante la conduzione di studi pre-commercializzazione al fine di garantirne la sicurezza. Nel caso di vaccini, come quello contro l'HPV, non finalizzato a donne incinte ma che possono essere inavvertitamente esposte allo stesso, assumono una grande importanza studi post-marketing per il monitoraggio del profilo di sicurezza e devono essere, qualora condotti (come nel caso qui descritto), di grande esempio.

Parole chiave: vaccino quadrivalente, HPV, gravidanza, aborti spontanei, gravi difetti alla nascita, studio osservazionale, registri

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato da *Novo Nordisk Foundation* e da *Danish Medical Research Council*.

Riferimento bibliografico:

Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1223-1233.

Editoriale: Edwards KM. Ensuring Vaccine Safety in Pregnant Women. *E Engl J Med.* 2017;376(13):1280-1282.

Uno studio prospettico sull'uso di natalizumab in pazienti pediatriche con sclerosi multipla recidivante

A cura del Prof. Domenico Motola

L'evoluzione dei criteri diagnostici per la sclerosi multipla (SM) ha fatto sì che tale malattia sia sempre più riconosciuta nei bambini e negli adolescenti, con stime di prevalenza in età pediatrica che variano tra il 2,7% e l'11,3% rispetto alla popolazione totale. I bambini affetti da SM sono più frequentemente soggetti a recidive e presentano una maggiore incidenza di deficit cognitivi rispetto alla popolazione adulta, il che impone impegnative sfide di gestione considerando la mancanza di specifiche terapie modificanti la malattia che siano state dimostrate mediante trial clinici in età pediatrica. Al fine di garantire a bambini e adolescenti l'accesso a nuove terapie, le agenzie regolatorie Europee e Americane hanno implementato le linee guida circa l'inclusione di piani di investigazione pediatrica per nuove molecole farmacologiche. Il trattamento di prima linea comprende interferone beta e glatiramer acetato che rappresentano lo standard terapeutico per i pazienti pediatriche affetti da SM. Tuttavia, circa il 30% dei soggetti trattati non risponde o non risponde adeguatamente alle terapia di prima linea, e perciò si rendono necessari trattamenti più efficaci. Nonostante alcuni studi osservazionali abbiano mostrato che il natalizumab sia in grado di ridurre l'attività della malattia in pazienti pediatriche affetti da SM, la disponibilità di dati prospettici a tal riguardo è piuttosto limitata.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di natalizumab in pazienti pediatriche affetti da SM in Kuwait.

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio prospettico basato su registri nazionali di SM per valutare efficacia e sicurezza di natalizumab in pazienti pediatriche affetti da SM di età <18 anni. I registri, istituiti nel 2010 in Kuwait, erano composti da database provenienti dagli ospedali maggiori. La diagnosi di SM è stata definita sulla base della definizione proposta dall'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG)*. I pazienti identificati tramite i registri sono stati seguiti in maniera prospettica e hanno ricevuto almeno due visite l'anno, ad esclusione delle visite condotte per sospetta recidiva. In accordo con il protocollo dell'ospedale, le indicazioni

per l'impiego di natalizumab in pazienti affetti da comprendevano (1) un caso di recidiva e evidenza di nuova attività cerebrale ottenuta mediante risonanza magnetica o severa ricaduta con guarigione incompleta nonostante trattamento con terapie di prima linea (interferone beta o glatiramer acetato) da almeno un anno (2) evoluzione rapida di SM con almeno due eventi di recidiva nell'ultimo anno e comparsa di nuova attività cerebrale registrata attraverso risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging, MRI*) in pazienti naïve. I pazienti hanno ricevuto la dose standard per gli adulti di natalizumab (300mg per via endovenosa ogni 4 settimane). Per ottenere il tasso di recidiva annuale (*annual relapse rate, ARR*), sono stati inclusi solamente i pazienti pediatrici con SM che sono stati sottoposti a follow-up per almeno un anno dopo l'impiego di natalizumab. L'ARR pretrattamento è stata definita come il numero di ricadute verificatisi nell'anno precedente l'inizio del trattamento con natalizumab, mentre l'ARR in corso di trattamento è stata calcolata come numero di recidive riscontrate durante la terapia. Durante lo studio sono stati raccolti dati demografici, caratteristiche cliniche e parametri di trattamento. I pazienti con SM primaria o secondaria progressiva sono stati esclusi.

End-point

L'endpoint primario dello studio comprendeva la determinazione della ARR prima e dopo il trattamento con natalizumab. Inoltre gli endpoint secondari includevano la variazione nella progressione della malattia misurato mediante la scala di invalidità espansa (*expanded disability status scale, EDSS*) e la proporzione di pazienti con attività radiologica (lesioni captanti gadolinio o nuove T2) al termine del periodo osservazionale.

Risultati

35 pazienti pediatrici affetti da SM sono stati trattati con natalizumab. Di questi, 3 hanno ricevuto meno di 12 infusioni di farmaco e pertanto sono stati esclusi. Complessivamente sono stati sottoposti ad analisi 32 pazienti. L'età media iniziale e la durata della malattia sono risultati pari a $14,9 \pm 2,6$ e $5,1 \pm 3,1$ anni rispettivamente. La maggior parte dei pazienti (66%, $n = 21$) è stata sottoposta a terapia con natalizumab dopo un'esacerbazione della malattia durante il trattamento con terapie di prima linea. Il natalizumab è stato iniziato in 11 pazienti pediatrici naïve che hanno mostrato una rapida evoluzione della malattia. Le infusioni medie di farmaco sono state pari a $34,5 \pm 18$ nella coorte in studio. Non sono state osservate reazioni avverse maggiori. L'ARR è diminuita significativamente da $1,66 \pm 0,5$ durante l'anno precedente l'impiego di natalizumab a $0,06 \pm 0,25$ ($P < 0,001$) alla fine del periodo di osservazione. Il valore medio di EDSS nei pazienti è calato da $3,3 \pm 1,29$ all'inizio del trattamento con natalizumab a $2,2 \pm 1,0$ all'ultima visita ($P < 0,001$). La percentuale di pazienti con attività di MRI è calata significativamente dal 93,8% al 12,5% ($P < 0,001$) alla fine del periodo di studio. La percentuale di pazienti in cui non è stata evidenziata alcuna combinazione di attività clinica e radiologica è risultata pari all'84%. Non sono state registrate reazioni avverse maggiori, ad eccezione di due pazienti che hanno riportato cefalea in seguito ad infusione e un paziente in cui è stata riscontrata una lieve reazione correlata all'infusione.

Discussione

Il presente studio mostra come l'impiego di natalizumab in pazienti pediatrici con SM recidivante in fase attiva sia associato a un miglioramento significativo della malattia in termini di attività clinica e radiologica. I profili di sicurezza, efficacia e tollerabilità emersi sono in linea con quelli presentati in altri studi osservazionali condotti precedentemente in diversi centri internazionali. Relativamente alle limitazioni dello studio, è opportuno considerare che i dati provengono da un centro specializzato in cui sono disponibili un approccio di stratificazione e differenti terapie di seconda linea, quali fingolimod e rituximab. Inoltre, occorre valutare che lo studio coinvolge un piccolo numero di pazienti e che i risultati riflettono solamente un breve periodo di follow-up. Pertanto, dal momento che il trattamento con natalizumab nel lungo termine può aumentare il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva, la decisione di iniziare il trattamento deve essere sempre valutata e discussa insieme al paziente e agli operatori sanitari in relazione al rapporto beneficio/rischio. È importante tuttavia sottolineare che questo è uno dei pochi studi prospettici longitudinali disponibili che include pazienti trattati con natalizumab per almeno un anno.

In conclusione, natalizumab ha mostrato di essere efficace nell'arrestare l'attività della malattia in una coorte di pazienti pediatrici affetti da SM con esordio improvviso o rapida

evoluzione della malattia riducendo in maniera significativa l'attività clinica (ARR e progressione EDSS) e radiologica. Il farmaco è risultato ben tollerato.

Parole chiave

Sclerosi multipla, natalizumab, studio prospettico, pediatrico.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse e di non aver ricevuto finanziamenti per la ricerca da alcuna agenzia del settore pubblico, commerciale o no-profit.

Riferimento bibliografico

Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. The use of natalizumab in pediatric patients with active relapsing multiple sclerosis: a prospective study. *Pediatr Neurol* 2017; 1-5; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.017>.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Efficacia di un dispositivo medico contenente protezione solare (50+ SPF) e piroxicam 0.8 % per la cheratosi attinica e campo di cancerizzazione: uno studio multicentrico, a singolo cieco di 3 mesi

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La protezione attraverso l'uso di crema solare nei pazienti con cheratosi attinica è altamente raccomandata al fine di prevenirne l'evoluzione clinica a lesione cancerosa più aggressiva come carcinoma a cellule basali e a cellule squamose. Inoltre, nella patogenesi della cheratosi attinica è stato dimostrato che l'attivazione degli enzimi cicloossigenasi gioca un ruolo determinante, con farmaci anti-infiammatori della classe dei FANS ad uso topico, quali diclofenac e piroxicam, efficace nel ridurre il numero delle lesioni e migliorare il campo di cancerizzazione.

Recentemente è stato reso disponibile un dispositivo medico in crema contenente filtri solari organici ed inorganici (50+ SPF) e piroxicam 0.8%, che in uno studio pilota ha dimostrato ridurre le lesioni attiniche dopo un trattamento di 6 mesi (Babino G. et al., *Current medical Res Opin* 2016; 32: 1345-49).

Scopo di questo studio, prospettico, multicentrico (6 centri di Dermatologia, tutti Italiani), a singolo (valutatore) cieco, no-profit, è stato valutare to efficacia e tollerabilità di questo dispositivo medico a base di filtri solari e piroxicam 0.8% in soggetti con cheratosi attinica.

Lo studio, è stato condotto tra Aprile 2016 e Gennaio 2017. Criteri di inclusione sono stati: età ≥ 18 anni e la presenza di lesioni attiniche multiple sul volto, lo scalpo, il tronco o le estremità. Pazienti che avessero recentemente ricevuto un trattamento che potesse interferire con la valutazione dell'area trattata (tra cui medicazioni topiche, farmaci immunosoppressori o immunomodulanti, fototerapia, retinoidi per via orale) sono stati esclusi dallo studio così come donne in gravidanza o allattamento.

Sono stati così reclutati 70 soggetti (40 uomini e 30 donne; età media 72 anni) con almeno 3 lesioni. Tutti i pazienti sono stati istruiti ad una corretta applicazione del prodotto, due volte al giorno, sulle lesioni target, incluso il campo di cancerizzazione perilesionale prespecificato come un area di 35 cm² (0.5 g in totale). Le istruzioni comprendevano la controindicazione all'esposizione solare.

Outcome primari sono stati l'evoluzione clinica del numero di lesioni in una area target, definita come l'area con il maggior numero di lesioni, e l'evoluzione delle caratteristiche dermoscopiche della lesione target, valutate come eritema, desquamazione, pigmentazione e placca follicolare utilizzando uno score a 5 punti (0-4 per ogni singola voce; punteggio massimo 16).

Outcome secondario è stato l'*Investigator Global Score* (IGS) dell'evoluzione clinica dell'area

target utilizzando una scala a 7 punti, da -2 (significativamente peggiore) a +4 (completamente curato), con 0 = no variazioni vs basale.

Un solo paziente ha abbandonato lo studio per mancata *compliance* al trattamento. Al basale, i pazienti presentavano in media 5 lesioni attiniche nell'area target ed un punteggio dermoscopico medio di 7. Il grado di Olsen al basale è risultato pari a 1 nel 29% delle lesioni, 2 nel 61% e 3 nel 10%. Il trattamento con il dispositivo in studio ha ridotto le lesioni a 3.2 ± 2.9 ($P=0.0001$), il che rappresenta il 55% della riduzione relativa (differenza media -3.8; 95% CI da -2.7 a -4.8). il punteggio dermoscopico è stato ridotto a 3.3 ± 2.5 ($p=0.0001$), con una riduzione del 53% (differenza media -3.7; 95% CI da -3.1 a -4.2).

A seguito del trattamento l'IGS è risultato pari a 1.9 ± 1.1 . L'ottantasei per cento dei soggetti ha mostrato un miglioramento clinico a 3 mesi ≥ 1 , con un punteggio significativo (punteggio pari a +3 o +4) nel 42% dei soggetti. Il 14% dei soggetti ha riportato nessun cambiamento o un peggioramento delle lesioni. Il prodotto è risultato ben tollerato: non è stato riportato nessun evento avverso grave, ed in particolare non è stato riportato nessun caso di secchezza cutanea al sito di applicazione. Tre soggetti hanno riportato un rush transitorio da lieve a moderato.

Gli autori sottolineano come limitazioni dello studio il disegno non in doppio cieco. Tuttavia, gli stessi evidenziano che per aumentare la validità interna la valutazione degli *outcome* primari è stata effettuata in cieco. Altre limitazioni sono la durata breve (3 mesi) e la natura non comparativa dello studio, per cui non è possibile affermare se questo dispositivo in cui piroxicam e filtri solari sono associati sia superiore, pari o inferiore per efficacia al semplice filtro solare o al diclofenac.

Gli autori concludono che l'uso di un dispositivo medico a base di filtri solari e farmaci antiinfiammatori è efficace nel ridurre le lesioni attiniche e nel migliorare l'aspetto dermoscopico della lesione target nell'86% dei trattati. Tuttavia, è necessario uno studio testa a testa che valuti l'efficacia di questo dispositivo in confronto a diclofenac per stabilire se l'approccio terapeutico possa offrire vantaggi addizionali.

Parole chiave: cheratosi attinica, piroxicam, filtri solari

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Puviani M et al. Efficacy of a film-forming medical device containing sunscreen (50+) and piroxicam 0.8% in actinic keratosis and field cancerization: a multicenter, assessor-blinded, 3-month trial. *Curr Med Res Opin.* 2017 Apr 20:1-5. doi: 10.1080/03007995.2017.1313212. [Epub ahead of print].

Impiego del dispositivo PainVision® per la valutazione dell'efficacia della radiofrequenza pulsata associata a terapia farmacologica per il trattamento del dolore neuropatico postterpetico e correlazione con le tradizionali scale di misura del dolore

A cura delle Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La nevralgia postterpetica (PHN) è una condizione di dolore neuropatico che può svilupparsi in seguito a guarigione delle eruzioni cutanee dovute a infezione da Herpes zoster. Nei pazienti con PHN si manifesta con grave episodico intenso (*breakthrough pain*, BTP), sensazione di bruciore costante, allodinia e iperalgesia. Il BTP è caratterizzato da breve durata (circa 30 minuti), alta intensità, sviluppo rapido (in generale in meno di 3 minuti) e frequenza giornaliera (più di 4 episodi al giorno). La valutazione dell'intensità della PHN non è spesso appropriata dal momento che i pazienti non la possono descrivere accuratamente al personale sanitario. La PHN di solito deriva da lesioni periferiche al sistema nervoso causate da un'infezione di varicella che induce l'insorgenza vesciche pruriginose e infiammazione nelle cellule nervose. La PHN costituisce una delle sindromi di dolore neuropatico a più elevata

incidenza soprattutto nella popolazione anziana quando c'è un declino dell'immunità cellulo-mediata. La valutazione del dolore in presenza di PHN è largamente basata sull'impiego di scale, quali la VAS (scala analogica visiva, *Visual Analog Scale*), la forma breve del questionario McGill del dolore (SF-McGill), la scala numerica NRS con l'autovalutazione del grado di dolore e di effetti sul sonno da parte del paziente (NRSSIS), che però sono considerate non sufficientemente accurate. Recentemente è stato sviluppato il sistema PainVision® (PainVision® PS-2100, Osachi Corporation, Giappone), un dispositivo medico capace di valutare in maniera quantitativa il dolore attraverso la sostituzione del dolore con diverse stimolazioni sensoriali, ed attualmente impiegato in anestesiologia e nella terapia del dolore in Giappone.

Scopo del presente studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza della radiofrequenza pulsata (PRF) associata a terapia farmacologica per il trattamento della PHN con l'impiego del dispositivo PainVision® PS-2100 e di altre scale di misura tradizionali per determinare l'intensità di dolore ed eventuali correlazioni fra le diverse misure.

Nel periodo da dicembre 2015 a ottobre 2016, presso il *Jinan Central Hospital* affiliato con la *Shandong University* (Jinan, Shandong, Giappone) sono stati arruolati in modo randomizzato ed in singolo cieco 40 pazienti con PHN suddivisi in due gruppi, quello con PRF associata a terapia farmacologica (n=20 soggetti) e quello con solo terapia farmacologica (n=20 soggetti). I criteri d'inclusione sono stati: PHN presente da più di 3 mesi; assenza di diabete o di neuropatia diabetica; assenza di disturbi neurologici del movimento dovuti a malattie del sistema nervoso centrale; capacità di comunicare e seguire le istruzioni del personale sanitario; disponibilità ad eseguire terapia con PFR o blocco nervoso regionale in caso di necessità. Il gruppo di controllo è stato sottoposto a solo terapia farmacologica per 10 giorni a base di diclofenac 75 mg/die, pregabalin 300 mg/die, cobamamide 1 mg/die. Il gruppo con PFR è stato sottoposto allo stesso trattamento farmacologico e a PFR tramite un piccolo intervento all'ottavo giorno. Come metodi di valutazione del dolore sono stati impiegati il dispositivo PainVision® PS-2100 e le scale di misura VAS, SF-McGill, NRSSIS ed i risultati ottenuti sono stati correlati fra loro al fine di stimare l'efficacia del trattamento. L'analisi dell'intensità di dolore è stata eseguita il giorno del ricovero e dopo 48 ore dal piccolo intervento.

Le caratteristiche generali dei pazienti sono risultate paragonabili fra i due gruppi in termini di sesso, età, peso, BMI, altezza, diabete, ipertensione, durata della PHN, area corporea colpita da PHN. Non è stata riscontrata nessuna differenza significativa fra i due gruppi di soggetti sul grado di dolore per le diverse tipologie di dolore analizzato con PainVision® e con le altre scale di misura. In totale 33 pazienti (82.5%) hanno completato lo studio, di questi 18 individui sono stati sottoposti a solo terapia farmacologica e 15 soggetti invece hanno ricevuto PRF associata a trattamento farmacologico. Il grado di dolore per il dolore persistente (PP) e per quello episodico intenso (BTP) a 48 ore dall'intervento, valutato con PainVision® è stato significativamente più basso nei pazienti sottoposti a PFR rispetto a quelli con solo terapia farmacologica ($P < 0.01$). Tali valori sono risultati correlare altamente con i dati ottenuti con l'analisi tramite VAS (PP, $r=0.453$, $P = 0.008$; BTP $r=0.64$, $P = 0.001$) e con quella tramite SF-McGill.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che l'impiego di PRF associata al trattamento farmacologico è ben tollerato e superiore alla sola terapia farmacologica nella cura della PHN. Il dispositivo medico PainVision® è risultato essere un valido sistema per l'analisi dell'intensità e del grado di dolore, paragonabile all'uso delle scale VAS e SF-McGill.

Parole chiave: dolore neuropatico, scala del dolore, radiofrequenza pulsata

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Wang D, et al. PainVision® Apparatus for Assessment of Efficacy of Pulsed Radiofrequency Combined with Pharmacological Therapy in the Treatment of Postherpetic Neuralgia and Correlations with Measurements. *Biomed Res Int.* 2017; 5670219. doi: 10.1155/2017/5670219.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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