



## Newsletter numero 215 del 15.07.2017

**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

- Uso di farmaci antidepressivi in gravidanza ed esiti neonatali avversi: risultati di uno studio di popolazione
- Il cancro in gravidanza: sicurezza ed efficacia delle terapie sistemiche
- Esperienza della pratica clinica sul ruolo in terapia dell'axitinib nel carcinoma renale metastatico
- Efficacia, sicurezza e tollerabilità di aripirazolo nel disturbo bipolare: revisione sistematica e meta-analisi di trials clinici randomizzati
- Modalità d'impiego nella vita reale, sicurezza ed efficacia del sunitinib nella terapia di prima linea del carcinoma renale metastatico: lo studio di coorte SANTORIN
- Utilizzo degli inibitori del TNF-alfa in pazienti anziani con artrite psoriasica: risultati di uno studio multicentrico italiano
- Terapia interferon-free nei pazienti anziani con malattia epatica avanzata
- Efficacia e sicurezza di botanicals nel trattamento dei pazienti con deterioramento cognitivo lieve

**Uso di farmaci antidepressivi in gravidanza ed esiti neonatali avversi: risultati di uno studio di popolazione**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Durante la gravidanza sia la depressione non trattata che l'utilizzo di farmaci antidepressivi possono avere conseguenze negative sulle nascite. Negli ultimi decenni, l'incidenza della depressione nelle donne in età fertile, così come l'uso di farmaci antidepressivi durante gravidanza, è costantemente aumentata. Secondo diversi studi, l'incidenza di tale patologia nelle donne in gravidanza è pari al 15-20% ed il 5-13% risulta trattato farmacologicamente. Nonostante l'uso diffuso di antidepressivi durante la gravidanza, i profili di efficacia e sicurezza di tali farmaci in questa particolare popolazione rimangono sconosciuti. Emergono, infatti, dalla letteratura dati incerti e talvolta conflittuali, che rendono la gestione clinica di tale patologia una sfida importante. I disturbi depressivi e le conseguenti scarse capacità materne di avere un'adeguata cura prenatale e un sano stile di vita sono ampiamente riconosciuti come fattori di rischio perinatale; tali stati risultano, infatti, correlati ad aumentato rischio per l'uso di sostanze voluttuarie (fumo e alcool), di disturbi emotivi e autolesivi, nonché di comportamenti psicotici e impulsivi. Tuttavia, ad oggi, non risulta ancora chiaro se esista una correlazione causale tra l'esposizione a trattamenti antidepressivi in utero ed una scarsa capacità di adattamento neonatale o se la depressione materna e i relativi comportamenti ad essa associati siano essi stessi responsabili di tali *outcomes* neonatali negativi. Finora diversi studi hanno esaminato la relazione tra l'uso di antidepressivi durante la gravidanza e il rischio di diversi *outcomes* neonatali avversi. Dai *dataset* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e altri studi è ad esempio emerso un aumentato rischio dei seguenti *outcomes*, quali un punteggio Apgar\* a 5 minuti <7, peso alla nascita <10° percentile, distress respiratorio neonatale e convulsione neonatale. Tuttavia, un consenso conclusivo sul ruolo degli antidepressivi su questi *outcomes* negativi è ancora oggetto di dibattito. Inoltre, i precedenti studi condotti per valutare *outcomes* neonatali in ampie popolazioni, non hanno preso in considerazione i possibili fattori confondenti, come lo stato socioeconomico della madre, il suo livello di istruzione, le eventuali comorbidità mentali e psichiatriche, la tossicodipendenza e l'uso di altri farmaci, capaci di influenzare la valutazione della relazione causale tra l'esposizione agli antidepressivi durante la gravidanza e lo sviluppo di *outcomes* neonatali sfavorevoli.

Pertanto, è stato condotto uno studio di coorte in Regione Lombardia, al fine di valutare la potenziale associazione tra l'uso di antidepressivi durante la gravidanza e diversi *outcomes* neonatali, prendendo in considerazione diversi fattori di confondimento, quali la depressione stessa, altri disturbi psichiatrici e i profili socio-demografici materni. Ulteriore obiettivo è stato, inoltre, valutare la potenziale relazione tra le specifiche classi di farmaci antidepressivi insieme al tempo di esposizione e il tasso di prevalenza degli *outcomes* neonatali considerati.

Tale studio è stato condotto utilizzando i dati estrapolati da *database* di assistenza sanitaria in Lombardia, Regione italiana che conta circa il 16% (quasi 10 milioni) della popolazione totale. Tale Regione, dal 1997, dispone di un sistema di raccolta dati, denominato *database* di Utilizzo dell'Assistenza Sanitaria (*HealthCare Utilization-HUC*), che raccoglie dati demografici ed amministrativi di tutti i soggetti beneficiari del Servizio Sanitario Regionale (che coincidono all'incirca con l'intera popolazione residente), e l'utilizzo di tale servizio. Esso include (a) il registro di dimissione ospedaliera, in cui sono riportate tutte le diagnosi rilasciate da ospedali pubblici o privati, (b) il registro di prescrizioni di farmaci in ambito ambulatoriale, (c) i certificati di assistenza al parto (CeDAP), con informazioni dettagliate su gravidanza, parto e stato del bambino alla nascita. L'assegnazione di un unico codice identificativo ai singoli pazienti inclusi in queste banche-dati, permette un collegamento tra i vari registri e, pertanto, consente di identificare un'ampia e non selezionata coorte di nascite, ricostruendo le caratteristiche sociodemografiche rilevanti e i vari percorsi di cura sia delle madri che dei neonati. Utilizzando il registro CeDAP, sono state identificate tutte le gravidanze di donne di età compresa tra i 12 ei 55 anni e con età gestazionale tra le 22 e le 46 settimane. Al fine di garantire la completa certezza delle esposizioni, degli *outcomes* e delle covariate, sono state considerate le donne con arruolamento continuo per almeno 9 mesi prima della data dell'ultima mestruazione (LMP) ed almeno un mese dopo il parto. Non sono state, invece, considerate le

gravidezze delle madri che non erano beneficiarie del Servizio Sanitario Nazionale in Lombardia (25.474 gravidanze) e quelle senza codice di ricovero ospedaliero ICD-9 per parto (6688 gravidanze). Sono, inoltre, state escluse le gravidanze per le quali il lattante non poteva essere collegato alla madre a causa di un codice identificativo mancante (119.392 gravidanze), quelle relative a nascite gemellari (9.485), che non avessero un punteggio Apgar (1.551 gravidanze), e/o che avessero un peso alla nascita inferiore a 100 g (166 gravidanze). Le informazioni sulle prescrizioni sono state recuperate dal Registro lombardo delle prescrizioni ambulatoriali. L'esposizione a farmaci antidepressivi è stata definita in funzione del rimborso dei farmaci prescritti con ATC N06A. Inoltre, sono state considerate esposte le donne con almeno una prescrizione di un farmaco antidepressivo durante la gravidanza (esposte durante la gravidanza). Il gruppo di riferimento era costituito da donne che avevano interrotto il trattamento prima dell'inizio della gravidanza (esposte solo prima della gravidanza). Il rationale di tale scelta si basa sull'assunto che vi potrebbe essere un miglior confronto tra le donne che continuano il trattamento durante la gravidanza rispetto alle donne che lo interrompono per l'inizio della gravidanza, piuttosto che le donne che non sono mai state trattate con farmaci antidepressivi. Le informazioni sulla nascita e sugli *outcomes* neonatali sono stati recuperati dal registro CeDAP e dal registro di dimissioni ospedaliere della regione Lombardia. Dal registro CeDAP sono state recuperate informazioni relative al punteggio di Apgar a 5 minuti dopo la nascita, al peso del neonato alla nascita e alla settimana di gestazione in cui è avvenuto il parto. Il punteggio Apgar a 5 minuti è stato definito come basso se < 7, mentre i bambini che alla nascita mostravano un peso < del 10° percentile rispetto ad altri bambini della stessa età gestazionale sono stati definiti piccoli per l'età gestazionale (*small for gestational age* - SGA). Sono inoltre state recuperate informazioni relative a ipossia intrauterina e asfissia alla nascita, convulsioni neonatali e altre condizioni respiratorie dei neonati dal registro di dimissione ospedaliere della Regione lombarda. Infine, informazioni relative a le caratteristiche sociodemografiche della madre, covariate materne e farmaci concomitanti sono stati ottenuti dal registro CeDAP, dal registro delle dimissioni dei ricoveri ospedalieri, e dal registro delle prescrizioni ambulatoriali di farmaci, rispettivamente. Le caratteristiche materne considerate al basale con possibile influenza sugli *outcomes* neonatali sono state: caratteristiche sociodemografiche (età della madre, nazionalità, stato civile, occupazione e livello di istruzione), comorbidità psichiatriche (depressione, epilessia, disturbo bipolare, disturbi della personalità, psicosi o schizofrenia, disturbi del sonno e/o ansia, e altri disturbi psichiatrici, quali delirio e disturbo di iperattività e deficit dell'attenzione), comorbidità mediche (ipertensione, preeclampsia, diabete, dislipidemia, obesità, emicrania e/o mal di testa, dolore neuropatico, non neuropatico e altri dolori), caratteristiche ostetriche (cioè parto cesario, nascite pre-termine e precedenti aborti) e farmaci concomitanti. Anche se per alcune donne non sono risultati disponibili alcuni dati (caratteristiche socio-demografiche, precedenti aborti e stato civile), è stato utilizzato un modello di analisi che presuppone l'esistenza di una distribuzione uniforme per tutte le variabili, poiché si sarebbe avuta una significativa perdita di informazioni, se si fossero limitate le analisi al solo sottoinsieme delle donne con dati completi. Sono state dunque confrontate la distribuzione delle caratteristiche socio-demografiche, le covariate e i farmaci concomitanti tra le donne esposte ad antidepressivi durante la gravidanza e le donne esposte agli antidepressivi solo prima della gravidanza. Sono stati utilizzati modelli di regressione logistica binomiale al fine di stimare il tasso di prevalenza (PR) e l'intervallo di confidenza del 95% (IC95%) per ciascun *outcome* neonatale associato all'uso di antidepressivi durante la gravidanza rispetto all'uso precedente a quest'ultima. I risultati sono stati presentati secondo due livelli: un'analisi non corretta e un'analisi effettuata con l'uso del metodo di stratificazione secondo il *propensity score* (PSS), per avere un ulteriore controllo di tutte le covariate predefinite (caratteristiche socio-demografiche, covariate materne e farmaci concomitanti). È stata condotta un'analisi specifica per sottogruppi di esposizione e di sensibilità per valutare la robustezza dell'analisi principale. L'analisi di sensibilità è stata condotta inoltre per valutare l'effetto di una potenziale errata classificazione dell'esposizione. Per valutare il tempo di esposizione in relazione agli *outcomes* specifici, l'esposizione è stata così ridefinita: (a) almeno una prescrizione per un farmaco antidepressivo durante il primo trimestre di gravidanza, con o senza esposizione prima della gravidanza, ma non durante il secondo e terzo trimestre vs le donne esposte solo prima della gravidanza; b) almeno una prescrizione di un antidepressivo durante il secondo trimestre di gravidanza, con o senza esposizione prima del secondo trimestre ma non durante il terzo trimestre vs le donne senza

questa esposizione; (c) almeno una prescrizione di un antidepressivo durante il terzo trimestre di gravidanza, con o senza esposizione prima del terzo trimestre vs le donne senza tale esposizione. Tuttavia, poiché il parto cesareo, così come la nascita prematura, possono essere coinvolti nella fase dall'esposizione agli *outcomes* selezionati, sono state condotte analisi di sottogruppo limitate ai parti naturali e alle nascite a termine (settimana di gestazione  $\geq 37$ ). Infine, sono state eseguite analisi di sottogruppi specifiche per le singole classi di antidepressivi (ad esempio inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina-SSRI, antidepressivo triciclico, inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina-SNRI, e altri) e nell'analisi degli SSRI, è stato stratificato per monoterapia con SSRI. I possibili fattori di confondimento non misurati sono stati definiti sulla base delle seguenti caratteristiche (ad esempio il fumo durante la gravidanza): (a) prevalenza di esposizione del 10% tra le donne in gravidanza, (b) aumento dell'esito del *outcome* neonatale fino a 10 volte in più nelle madri esposte durante gravidanza rispetto a quelle esposti solo prima della gravidanza, (c) fino a 10 volte più comune tra le donne esposte durante la gravidanza rispetto a quelle esposte solo prima della gravidanza. La significatività statistica è stata imposta pari a 0,05.

Sono state identificate 354.735 nascite eleggibili. Di queste, le madri che non erano mai state esposte ad un trattamento antidepressivo non sono state incluse nell'analisi, considerando solo le 9.825 donne esposte durante il periodo di osservazione (dai 9 mesi prima del LMP fino al parto). Di queste, il 33,4% ha usato almeno un antidepressivo durante la gravidanza: il 27% (N=2664) è stato esposto ad un SSRI, il 2,8% (N=273) ad un antidepressivo triciclico, il 4,1% (N=403) ad un SNRI e l'1,1% (N=110) ad un altro antidepressivo. Comorbidità psichiatriche (in particolare depressione, disturbo bipolare, disturbi della personalità, disturbi del sonno e/o ansia e altri disturbi psichiatrici), diabete e utilizzo concomitante di benzodiazepine sono stati più frequenti tra le donne esposte durante la gravidanza rispetto alle donne esposte solo precedentemente ad essa. Non sono emerse, invece, differenze tra i due gruppi di donne per quel concerne le caratteristiche socio-demografiche (età media  $33 \pm 5$  anni, nazionalità italiana, scarsa istruzione, nubili e disoccupate). La prevalenza degli *outcomes* neonatali è stata pari allo 0,7% per un punteggio Apgar basso (N=69), all'8,7% per SGA (N=852), al 2,8% per ipossia intrauterina e asfissia alla nascita (N=271), allo 0,17% per convulsione neonatale (17) e al 3,5% per altre condizioni respiratorie (N=347). I neonati nati da madri esposte a trattamento con antidepressivi durante la gravidanza hanno mostrato un aumento del tasso di prevalenza di un punteggio basso di Apgar nell'analisi non corretta (PR=1,63, 95% CI, 1,01-2,61), di asfissia intrauterina e asfissia di nascita sia nell'analisi non corretta (PR=1,42, 95% CI, 1,12-1,81) che aggiustata (PR<sub>PSS</sub>=1,39, 95% CI, 1,08-1,73), della convulsione neonatale (PR=2,85, 95% CI, 1,08-7,47; PR<sub>PSS</sub>=2,81, 95% CI, 1,07-7,36) e di altre condizioni respiratorie (PR=1,28, 95% CI, 1,04-1,59, PR<sub>PSS</sub>=1,24, 95% CI, 1,00-1,52). Non è emerso invece alcun aumento del tasso di prevalenza di SGA. La restrizione della coorte alle donne esposte ad un SSRI durante la gravidanza ha notevolmente aumentato il tasso di prevalenza (aggiustato e non aggiustato) di un punteggio basso Apgar (SSRIs PR<sub>PSS</sub>= 1,69, 95% CI, 1,02-2,79), di asfissia intrauterina e asfissia di nascita (SSRIs PR<sub>PSS</sub>=1,39, 95% CI, 1,07-1,81) e di altre condizioni respiratorie (SSRIs PR<sub>PSS</sub>= 1,37, 95% CI, 1,08-1,74).

Un aumento del tasso di prevalenza per asfissia intrauterina ed altre condizioni respiratorie nelle donne gravide esposte ad un antidepressivo è stato confermato nell'analisi di sensibilità, dove la definizione di esposizione è stata modificata ad almeno 2 prescrizioni durante la rispettiva finestra temporale. Non sono emerse differenze in termini di parti prematuri e naturali. Variando la definizione della finestra di esposizione è emersa una chiara associazione tra un aumento del tasso di prevalenza per convulsioni infantili nei neonati esposti a farmaci antidepressivi durante il primo trimestre di gravidanza. Basso punteggio Apgar, asfissia intrauterina e asfissia alla nascita e altre condizioni respiratorie sembrano, invece, essere associate all'esposizione ad antidepressivi durante il terzo trimestre della gravidanza. Considerando il fumo di sigaretta durante la gravidanza come fattore di confondimento di interesse non rilevato, emerge un tasso di prevalenza tra le donne che hanno assunto antidepressivi durante la gravidanza 3 volte maggiore rispetto a quelle che hanno assunto antidepressivi solo prima della gravidanza (Rapporto di dispersione dell'esposizione-confondente = 3).

Dai risultati di tale studio condotto in un contesto di real-world emerge che l'esposizione ad un farmaco antidepressivo in donne gravide, rispetto a donne che sospendono il trattamento

antidepressivo nel periodo gestazionale, aumenta il tasso di prevalenza nel nascituro di un punteggio basso di Apgar, di ipossia intrauterina ed asfissia alla nascita, di convulsione neonatale e di altre condizioni respiratorie. Tale effetto sembra essere attribuito al trattamento piuttosto che alla malattia stessa. Risultano, tuttavia, ancora necessarie ulteriori indagini per valutare se l'utilizzo di farmaci antidepressivi da parte di donne affette da depressione durante la gravidanza risulta più vantaggioso o mostra eventi avversi al di là della depressione stessa.

Pertanto, è opportuno che i clinici, insieme alle donne gravide stesse in trattamento, ponderino la gravità del disturbo depressivo e del rischio di ricomparsa dello stesso con il profilo di sicurezza emergente dei farmaci antidepressivi.

**Parole chiave:** antidepressivi, gravidanza, outcomes neonatali, studio di coorte

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca Italiano (Fondo d'Ateneo per la Ricerca-anno 2015). Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interesse.

**Riferimento bibliografico:** Cantarutti A, Merlino L, Giaquinto C, Corrao G. Use of antidepressant medication in pregnancy and adverse neonatal outcomes: A population-based investigation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Jun 8.

**Note:**

\* **Indice di Apgar:** punteggio attribuito al neonato dopo il 1° e il 5° minuto dalla nascita per valutare le sue condizioni cliniche dopo lo stress intra-partum. A tal fine vengono considerati 5 parametri: il colorito della cute, l'eccitabilità riflessa, il tono muscolare, l'attività respiratoria e la frequenza cardiaca, per ognuno dei quali viene attribuito un punteggio da 0 a 2 (punteggio totale massimo di 10).

## **Il cancro in gravidanza: sicurezza ed efficacia delle terapie sistemiche**

*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

La prevalenza di cancro in gravidanza sta attualmente aumentando (1-2 casi ogni 1000 gravidanze), soprattutto a causa dell'età avanzata delle gravide e delle modalità di accesso alle misure di prevenzione. Fino a poco tempo fa si evitava di somministrare dei trattamenti durante la gravidanza per la possibile tossicità fetale, accompagnata da questioni etiche (preferire la salute della madre a quella del neonato). Attualmente, è divenuto chiaro che per alcuni tipi di tumore e in casi ben definiti la terapia in gravidanza è ben tollerata e fattibile. I tumori più frequenti sono a carico della mammella, della cervice, ematologici e melanomi che possono essere trattati con la terapia sistemica oltre che chirurgicamente. La decisione di iniziare un trattamento sistemico è influenzata dallo stadio della malattia, dall'età gestazionale, dal tipo di cancro, dai benefici attesi e i possibili rischi e dalla volontà della paziente.

Questa review si è proposta di analizzare la letteratura disponibile sui casi di tumore in gravidanza e gli outcome di madre e bambino al fine di aumentare le conoscenze e la consapevolezza sull'utilizzo delle terapie in gravidanza come standard di cura.

Sono state analizzate le linee guida sui trattamenti sistemiche durante la gravidanza indicate in pubblicazioni rilevanti (e negli articoli citati), in inglese, provenienti dai database MEDLINE e PubMed, soprattutto degli ultimi 2 anni.

Le informazioni estrapolate sono state le seguenti:

**Risultati sui trattamenti sistemiche:** L'efficacia del trattamento sistemico può essere influenzata dai cambiamenti fisiologici durante la gravidanza. Questi cambiamenti influenzano la farmacocinetica con conseguente riduzione dell'esposizione e dell'efficacia del farmaco. Tra le settimane 6 e 34 di gravidanza si osserva un aumento del volume plasmatico, con conseguente diluizione del sangue materno che porta ad una diminuzione dell'ematokrito e ad una maggiore concentrazione di proteine plasmatiche come l'albumina. Un'altra parte del

volume è presente nella placenta e nella circolazione fetale. I farmaci escreti dal rene possono essere ridotti a causa di una maggiore clearance renale ed il metabolismo epatico più veloce influenza la concentrazione di farmaci metabolizzati nel fegato. Di conseguenza, la concentrazione plasmatica dei chemioterapici può essere ridotta. Tuttavia, non esistono studi farmacocinetici disponibili per supportare diversi dosaggi di farmaci chemioterapici durante la gravidanza e la chemioterapia viene dosata rispetto al peso corporeo reale. I cambiamenti fisiologici nel sistema gastrointestinale, come la diminuzione della motilità, lo svuotamento gastrico e l'aumento del reflusso a causa del ridotto tono esofageo devono essere inoltre presi in considerazione. L'aumento del volume uterino aggrava questi sintomi nel terzo trimestre di gravidanza. Una leucocitosi fisiologica si verifica secondariamente all'aumento della produzione di cortisolo, e anche se non influenza la funzione immunitaria, l'interpretazione della tossicità ematologica della chemioterapia può essere più difficile. Molti farmaci possono attraversare la placenta a seconda delle loro dimensioni, lipofilia, legame proteico e ionizzazione. I trasportatori di proteine possono anche essere coinvolti nel trasporto di farmaci sulla placenta. Infine, il metabolismo del farmaco può essere alterato: un'attività più elevata dell'isoforma 3A4 del citocromo P-450 durante il terzo trimestre influenza la clearance dei taxani e delle antracicline, con conseguente riduzione dell'emivita e aumento della clearance. La maggior parte dei farmaci chemioterapici possono attraversare la placenta a causa del loro peso molecolare relativamente piccolo. Il passaggio transplacentare è stato mostrato in un modello di babbuino gravida: le concentrazioni plasmatiche di doxorubicina, epirubicina, 4-idrossi ciclofosfamide e paclitaxel sono risultate rispettivamente di 7,5%, 4,0%, 25% e 1,5% rispetto alla concentrazioni materne. Pertanto, la chemioterapia è controindicata nel primo trimestre della gestazione per evitare interferenze con la normale organogenesi. L'esposizione precoce in gravidanza è stata associata ad un rischio del 10-20% di malformazioni maggiori. Dalla 12<sup>o</sup> alla 14<sup>o</sup> settimana è possibile procedere alla somministrazione di diversi agenti chemioterapici. Diversi studi che descrivono la sicurezza della chemioterapia oltre il primo trimestre, riportano bassi (3-5%) tassi di malformazioni fetali paragonabili alla popolazione generale. Poiché il cancro al seno è il tumore più frequente durante la gravidanza, esistono dati sui regimi terapeutici contenenti antracicline come il 5-fluorouracile, l'epirubicina, la ciclofosfamide e la doxorubicina. Anche i taxani e composti del platino, terapia di prima scelta nelle malattie ginecologiche, possono essere usate in gravidanza. Al contrario, l'uso del tamoxifene è associato ad anomalie fetali. A tal proposito, ad oggi, sono stati riportati quattro casi clinici di anomalie congenite insorte a seguito dell'esposizione materna a tamoxifene; Tuttavia, la maggior parte dei bambini nati dopo l'esposizione in utero al tamoxifene non sembrano presentare malformazioni. Il tamoxifene risulta comunque controindicato durante la gravidanza e dopo la sospensione del trattamento si consiglia di evitare il concepimento fino a 12 settimane a causa della sua lunga emivita. Gli inibitori dell'aromatasi sono utilizzati, infine, solo in donne in postmenopausa.

L'uso di terapie a target è diventato sempre più diffuso per la loro indiscussa efficacia, tuttavia, la sicurezza del loro utilizzo in gravidanza non è stata ancora dimostrata. Attualmente, i dati disponibili relativi all'uso in gravidanza riguardano l'inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) imatinib e gli anticorpi monoclonali rituximab e trastuzumab. L'imatinib, per le sue ridotte dimensioni, può attraversare facilmente la placenta durante la gravidanza rispetto agli anticorpi monoclonali che richiedono, invece, un sistema di trasporto. È stato osservato che tali sistemi di trasporto appaiono solo dopo l'età gestazionale di 14 settimane.

Le terapie antitumorali a target agiscono su specifici cambiamenti molecolari presenti nello sviluppo del cancro che possono anche essere fisiologici nello sviluppo fetale. Utilizzando tali farmaci in gravidanza possono quindi portare ad anomalie specifiche nel feto. Il trastuzumab è comunemente usato per il trattamento del tumore al seno con sovraespressione del fattore di crescita epidermico umano HER-2. In gravidanza, il trastuzumab è controindicato in quanto è stato associato a oligoidramnios grave nel secondo o terzo trimestre. L'oligoidramnios sembra specifico del trastuzumab a causa del blocco del recettore del fattore di crescita EGFR-2 espresso nel rene fetale, diminuendo la proliferazione delle cellule renali. In una revisione sistematica, il 61% delle gravidanze è stata complicata da oligo/anidramnios e solo il 52,6% dei neonati è risultato sano. I bambini esposti nel primo trimestre erano tutti sani. Pertanto la somministrazione di trastuzumab dovrebbe essere evitata, ma le donne che diventano gravide durante la somministrazione di trastuzumab possono continuare la loro gravidanza.

Gli inibitori dell'angiogenesi includono il bevacizumab, il sunitinib, il sorafenib e il pazopanib. Nei modelli animali, questi composti hanno dimostrato di essere teratogeni (perdita postimpianto, ritardi scheletrici e restrizione intrauterina della crescita); pertanto, i farmaci antiangiogenici sono controindicati in gravidanza. Gli inibitori EGFR-1 rappresentano un trattamento standard per il cancro del polmone con l'attivazione delle mutazioni EGFR. Poiché il cancro del polmone durante la gravidanza si verifica raramente, i dati molto limitati sull'uso di questi agenti in gravidanza. Tre pazienti che hanno ricevuto erlotinib nel primo trimestre e 2 trattate con gefitinib durante il terzo hanno avuto gravidanze senza complicazioni. Tuttavia, nei modelli animali, dosi elevate di erlotinib hanno determinato la letalità dell'embrione. I dati sono ancora troppo scarsi per supporre che l'uso di inibitori EGFR-1 in gravidanza sia ben tollerato.

Il trattamento del melanoma metastatico è cambiato notevolmente come l'introduzione di inibitori BRAF, inibitori del punto di controllo immunitario (anticitotossico T-linfociti anticorpo 4 (ipilimumab)] e inibitori della morte cellulare programmata 1 (pembrolizumab e nivolumab). Mancano dati sul loro utilizzo nelle pazienti in gravidanza. E' disponibile solo un caso in cui l'inibitore BRAF vemurafenib è stato somministrato a partire da una gestazione di 25 settimane in una paziente affetta da melanoma metastatico in rapido avanzamento. Il feto ha mostrato ritardo di crescita ed si è reso necessario un cesareo alla 30° settimana, senza ulteriori complicazioni, anche se vemurafenib è stato rilevato nel sangue del cordone ombelicale.

Imatinib è utilizzato principalmente nella leucemia mieloide cronica. Le donne in gravidanza con questa patologia possono essere trattate efficacemente con imatinib dopo il primo trimestre. È rilevabile nel sangue del cordone ombelicale, nel sangue periferico infantile e nel latte materno. Negli studi sugli animali, l'imatinib è risultato teratogeno quando somministrato nel primo trimestre, con perdita fetale e malformazioni scheletriche probabilmente a causa di effetti inibitori sul recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine. In una serie di casi di 180 donne, eventi avversi fetali, compresi ancora mortalità alla nascita e difetti scheletrici, si sono verificati in 12 casi con esposizione durante il primo trimestre. Non sono state descritte malformazioni maggiori con l'uso di imatinib durante il secondo o terzo trimestre. Il trattamento durante la gravidanza e l'allattamento sembra essere ben tollerato. Il trattamento di seconda linea per la leucemia mieloide cronica include anche dasatinib e nilotinib. Dasatinib è in grado di attraversare la placenta ed è rilevabile nel plasma fetale. Sono stati riportati sia aborti spontanei che bambini sani, mentre una gravidanza è stata terminata a causa di idrope fetali e tossicità ematologica. Anche in questo caso, i dati relativi all'utilizzo di dasatinib e nilotinib durante la gravidanza sono ancora limitati.

Rituximab è un anticorpo monoclonale approvato per l'uso nei linfomi di cellule B (linfoma B-non-Hodgkin) e leucemia linfocitaria cronica in combinazione con la chemioterapia e per le malattie autoimmuni. L'esposizione nel primo trimestre non è certa dare eventi avversi sullo sviluppo fetale a causa della grande dimensione della molecola. L'esposizione durante una fase successiva di gravidanza può portare a esaurimento delle cellule B fetali alla nascita. Sebbene i dati siano scarsi, il rituximab può essere utilizzato con cautela durante la gravidanza, considerando l'esaurimento delle cellule B neonatali e aumentando i rischi di infezione.

**Agenti di supporto:** Gli antiemetici sono utilizzati in gravidanza per l'iperemesi gravidica. L'uso di metoclopramide e ondansetron non risulta associato a difetti alla nascita. Tra gli antistaminici la scelta migliore è la ranitidina, mentre il metilprednisolone e l'idrocortisone sono scelti di preferenza al posto del betametassone o del desametassone, in quanto vengono metabolizzati dalla placenta e non interferiscono col feto (al contrario del desametassone che si distribuisce anche al feto). È stato riportato che i bambini di 2 anni trattati con diversi cicli di betametassone per la maturazione polmonare, soffrono di problemi di concentrazione e paralisi cerebrale. Inoltre, anche il prednisolone può essere utilizzato in quanto non attraversa la placenta. Sembra, poi, che la nausea ed il vomito indotti dalla chemioterapia siano più blandi in gravidanza, pertanto una valida opzione può essere l'uso di antiemetici solo quando veramente necessario. Infine, è possibile l'uso di fattori di crescita e del fattore stimolante i granulociti.

**Outcome fetale:** Gli agenti chemioterapici sono tossici ed inibiscono la crescita fetale se attraversano la placenta ad elevate concentrazioni, con conseguenze che dipendono dal tempo di esposizione e dal dosaggio. Il danno cellulare durante le prime 3-4 settimane di gravidanza possono portare all'aborto o anche ad uno sviluppo fetale normale, mentre la somministrazione sistemica durante le settimane 5-10, il periodo dell'organogenesi, può portare ad anomalie strutturali dipendenti dal periodo critico di sviluppo di ciascun organo. Dalla 11° settimana fino

al parto, lo sviluppo fetale è caratterizzato dalla crescita e maturazione degli organi, e pertanto la morte cellulare può portare a deficit funzionali. Diversi studi hanno riportato una frequenza del 35,6–67,1% di parto pretermine dopo chemioterapia in gravidanza, rispetto al 4% della popolazione generale. Una spiegazione potrebbe essere l'elevata frequenza di induzione del travaglio o la scelta del parto cesareo per permettere l'inizio del trattamento dopo il parto. L'incidenza di bambini piccoli per età gestazionale (peso corporeo sotto il 10° percentile) è aumentata (21-25%) dopo esposizione alla chemioterapia. Tra le cause: scarso apporto di nutrienti ed ossigeno al feto (80-90% dei casi), condizioni mediche materne che possono alterare il flusso sanguigno utero-placentare (infiammazioni, ridotto apporto di cibo a causa di nausea, stress materno), e danno cellulare diretto alla placenta e al feto. Tuttavia, la crescita postnatale sembra non essere influenzata, poiché la maggior parte dei piccoli per le fasce d'età gestazionale cresce regolarmente poco dopo la nascita. La chemioterapia somministrata nel primo trimestre di gravidanza è correlata ad un aumento del rischio di malformazioni congenite, che vanno dal 7,5 al 25% rispetto al 4,1% della popolazione generale. Se viene somministrato dopo il primo trimestre, il rischio non è aumentato (3% maggiori malformazioni, 7,5% minori). Diversi studi di follow-up a breve e lungo termine indicano che l'incidenza di eventi avversi non è aumentata nei bambini esposti a chemioterapia rispetto ai controlli non esposti o alla popolazione generale. Inoltre, lo sviluppo neurocognitivo generale e le prestazioni scolastiche sono all'interno di intervalli normali o paragonabili tra i bambini esposti a chemioterapia e i controlli. La perdita uditiva è stata descritta dopo l'esposizione al cisplatino. Dato l'elevato passaggio transplacentare della terapia a base di platino e la possibile perdita di udito, il cisplatino deve essere somministrato solo dopo un'attenta analisi. La funzione cardiaca globale è paragonabile tra bambini esposti a chemioterapia e controlli non esposti. Tuttavia, si notano piccole differenze nella frazione di eiezione, nell'accelerazione frazionaria e in alcuni parametri diastolici. È necessario un follow-up a lungo termine, tenuto conto di queste piccole differenze e della conoscenza che la cardiotoxicità può insorgere e manifestarsi dopo molti anni. Inoltre, i problemi neurocognitivi possono diventare più evidenti durante l'età scolastica e i soggetti devono essere seguiti fino ad una eventuale maternità per indagare sul possibile impatto sulla fertilità.

**Parto:** Il parto non può essere pianificato nelle 2-3 settimane successive all'ultima somministrazione chemioterapica per minimizzare i rischi di mielodepressione e successive infezioni e sanguinamenti sia per la madre che per il bambino. Inoltre, la chemioterapia dovrebbe essere evitata dopo le 35 settimane di gestazione per evitare rischi di parto spontaneo durante la fase di neutropenia, anche perché le funzioni epatiche e renali nei nati pretermine non sono pienamente attive, limitando in questo modo il metabolismo e l'escrezione dei farmaci. In caso di sospetto parto pretermine si può ricorrere alla somministrazione di corticosteroidi per favorire la maturazione polmonare del feto. Inoltre, è consigliabile un esame istologico della placenta dopo il parto per verificare casi, seppur rari, di metastasi placentari e nel feto. È noto che quasi tutti i farmaci possono passare nel latte materno, anche se in misura minore rispetto all'ambiente uterino, esponendo i neonati agli agenti chemioterapici. Sono stati descritti casi di neutropenia e trombocitopenia durante l'allattamento da parte di madri trattate con ciclofosfamide.

La terapia standard per il trattamento di diverse forme neoplastiche durante la gravidanza è possibile, a seconda del tipo e della tempistica della terapia sistemica e della modalità di trattamento. L'effetto dei cambiamenti fisiologici in gravidanza deve essere preso in considerazione. Relativamente alla terapia a target, data la l'esiguità di dati relativi alla sicurezza durante il periodo gestazionale, è sconsigliata.

**Parole chiave:** cancro in gravidanza, terapia sistemica, terapia targeted, review

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

**Riferimento bibliografico:**

Boere I. et al. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Curr Opin Oncol* 2017, 29:000–000.

**Esperienza della pratica clinica sul ruolo in terapia dell'axitinib nel carcinoma renale metastatico***A cura del Prof Domenico Motola*

Il carcinoma renale metastatico (RCC) rappresenta l'ottava forma tumorale più comune negli adulti. Ogni anno viene diagnosticata in circa 200.000 pazienti a livello mondiale ed è responsabile di 100.000 decessi. Negli ultimi anni, i nuovi farmaci hanno migliorato significativamente gli esiti clinici in questi pazienti e altre nuove molecole sono in fase avanzata di sperimentazione clinica. Axitinib è un inibitore potente e selettivo della tirosin chinasi che agisce sui recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Tali recettori sono implicati nell'angiogenesi patologica, nella crescita tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Axitinib ha dimostrato di inibire potentemente la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali VEGF-mediate. L'axitinib ha dimostrato attività farmacologica nello studio clinico AXIS che aveva confrontato axitinib versus sorafenib nei pazienti con RCC in progressione dopo la prima linea terapeutica. I pazienti nel braccio axitinib dimostrarono un tasso di risposta obiettiva del 19% vs 11% del braccio sorafenib e una maggiore sopravvivenza libera da progressione (PFS), 8,3 vs 4,7 mesi. Non sono al momento disponibili dati di efficacia provenienti dalla pratica clinica quotidiana così come non sono ancora disponibili valutazioni prospettiche.

L'obiettivo del presente studio è di descrivere l'efficacia e la sicurezza dell'axitinib in pazienti con RCC nella pratica clinica quotidiana e di investigare l'associazione tra marker clinici ed esiti.

**Disegno dello studio**

È stato eseguito uno studio prospettico di tutti i pazienti che hanno iniziato la terapia con axitinib in seconda linea dal novembre 2012 all'ottobre 2015 in un centro oncologico francese. Tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco sono stati considerati eleggibili. L'axitinib era prescritto secondo le indicazioni e i dosaggi da scheda tecnica con una dose iniziale di 5 mg due volte al giorno fino a un massimo di 20 mg al giorno. La valutazione della risposta è stata eseguita mediante la TAC secondo i criteri RECIST ogni 2-3 mesi.

**End-point**

Per ciascun paziente è stata registrata la migliore risposta al trattamento, compresa la risposta completa (CR), la risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) o progressione di malattia (PD). Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato definito come la percentuale di CR e PR durante il trattamento. La PFS è stata definita come il tempo tra l'avvio della terapia con axitinib e progressione\decesso documentati. Il tempo al fallimento del trattamento (TTF) è stato definito come il tempo intercorso dal t0 a qualsiasi progressione\decesso documentati o interruzione del trattamento per fenomeni di tossicità. La sopravvivenza complessiva (OS) è stata definita come l'intervallo di tempo dal t0 alla data del decesso per qualsiasi causa. Sono stati inoltre registrati tutti gli episodi di tossicità. Gli esiti sono stati a 2, 4 e 8 settimane dall'avvio della terapia. Per l'ORR è stato calcolato l'odds ratio (OR) e intervallo di confidenza al 95%, mentre per PFS, TTF e OS è stato calcolato l'hazard ratio (HR) e intervallo di confidenza al 95%.

**Risultati**

Centosei pazienti con RCC metastatico ricevettero axitinib in seconda o ulteriore linea di terapia per un follow-up medio di 20 mesi. Il numero di trattamenti precedenti era compreso tra 1 e 6 e la terapia precedente più frequente era stata a base di sunitinib. Il 74% dei pazienti era di genere maschile e il 55% presentava metastasi alla diagnosi. La durata media della terapia con axitinib è stata di 7,3 mesi. Tutti i pazienti partirono con una dose di 5 mg per due volte al giorno. Al momento dell'analisi, 12 pazienti (11%) rimanevano in trattamento. Le principali ragioni di interruzione sono state progressione di malattia (55 pazienti), tossicità (18) o entrambi (11). La migliore risposta fu la PR (32%) con SD al 40%. La PFS media è stata di 8,3 mesi con 6,3 e 8,8 per i pazienti trattati in seconda o terza linea, rispettivamente. La TTF media è stata di 5,8 mesi (4,7 e 7,0 in seconda o terza linea) e l'OS media è stata di 16,4 mesi

(14,9 e 16,4 per seconda e terza linea). I più comuni effetti indesiderati sono stati fatica, ipertensione, diarrea e anoressia. Gli effetti indesiderati che hanno portato a interruzione del trattamento sono stati 1 caso di sindrome encefalopatica posteriore reversibile, 1 caso di ictus ischemico 3 casi di fatica di grado 3, 3 casi di nausea e vomito di grado 3 e altri.

### **Discussione**

I dati del presente studio sono i primi dati prospettici riguardanti efficacia e sicurezza dell'axitinib nel trattamento del RCC metastatico in seconda o terza linea. I risultati sono in linea con quanto dimostrato dallo studio clinico AXIS. I dati dello studio dimostrano che l'ipertensione di alto grado si correla positivamente con la sopravvivenza, come per alto dimostrato anche da studi precedenti. Quindi l'insorgenza precoce di ipertensione potrebbe essere un surrogato di maggiore sopravvivenza in questi pazienti. L'uso di axitinib in terza linea, in confronto all'uso in seconda linea, è stato associato a una migliore PFS all'analisi a due settimane ma non a 4 e 8 settimane. Sono emersi dati contrastanti riguardanti l'associazione tra aggiustamento della dose in base alla risposta del paziente ed esiti clinici. Un limite del presente studio riguarda la provenienza dei dati da un solo centro. Altro limite è l'interpretazione dei risultati stante l'instabilità dei risultati nelle varie fasi follow-up.

In conclusione, il presente studio conferma i dati di efficacia e sicurezza dell'axitinib nel trattamento di pazienti con RCC metastatico in seconda e anche in terza linea. Questi dati vanno interpretati anche alla luce dell'arrivo di nuove terapie come il nivolumab e il cabozantinib.

### **Parole chiave**

Carcinoma renale metastatico, axitinib, seconda o ulteriore linea, efficacia nella pratica clinica, sicurezza.

### **Conflitti d'interesse**

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

### **Riferimento bibliografico**

Margarita Matias, Gwenaél le Teuff, Laurence Albiges, Annalia Guida, Caroline Brard, Giulia Bacciarolo, Yohann Lorient, Christophe Massard, Nathalie Nassau, Karim Fizazi, Bernard Escudier. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. *European Journal of Cancer* 2017;79:185-192.

## **Efficacia, sicurezza e tollerabilità di aripiprazolo nel disturbo bipolare: revisione sistematica e meta-analisi di trials clinici randomizzati**

*A cura del Dott. Luca Gallelli*

Il disturbo bipolare (BD) colpisce circa il 2,4% della popolazione generale, ma esso è misdiagnosticato o sotto-diagnosticato e si associa a una riduzione della qualità della vita. La terapia farmacologica è la prima scelta del trattamento ed i farmaci che hanno dimostrato efficacia sono rappresentati da litio, anticonvulsivanti e antipsicotici. Vari autori hanno ultimamente posto l'attenzione sull'utilizzo dell'aripiprazolo nel trattamento del disturbo bipolare.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il profilo di efficacia e sicurezza di aripiprazolo nel trattamento del BD, con particolare attenzione alla valutazione di: depressione, esami di laboratorio, sviluppo di reazioni avverse ed efficacia preventiva dei disturbi dell'umore compresi i tassi di recidiva.

È stata effettuata una meta-analisi in accordo allo statement PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del "Tri-Service General Hospital" (TSGHIRB: B-105-12).

Criteri di inclusione: (1) studi clinici randomizzati controllati (RCTs) pubblicati che hanno valutato l'efficacia di aripiprazolo in monoterapia o terapia di combinazione contro un placebo o altri farmaci antipsicotici; (2) articoli in cui sono stati reclutati pazienti con diagnosi di BD e con episodi maniacali / misti o depressivi in base ai criteri DSM (Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali) o ai codici ICD (Classificazione Internazionale di Malattia); (3) trials clinici pubblicati che hanno reclutato popolazioni adulte e adolescenti, attraverso cui l'aripiprazolo è stato approvato per il trattamento della BD dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e dall'Agencia europea dei medicinali (EMA) nell'Unione Europea.

Criteri di esclusione: sono stati esclusi 1) articoli che erano studi di intervento non controllati e 2) articoli su modelli animali.

L'end point primario è stato rappresentato dallo scostamento delle misure di mania, depressione, tassi di recidiva o gravità generale misurate utilizzando il Global Clinical Impressions Scale-Severity (CGI-S) prima del trattamento e dopo il trattamento nei gruppi aripiprazolo, placebo o altri farmaci (aloperidolo o litio)

Gli end-point secondari sono stati rappresentati dai tassi di risposta, di remissione, di abbandono e dallo sviluppo di eventi avversi.

Sono stati utilizzati come motori di ricerca PubMed and ScienceDirect e sono state analizzate tutte le pubblicazioni scientifiche che fino al 14 maggio 2017 soddisfacevano i criteri di inclusione. Sono stati pertanto inclusi nella meta-analisi 20 RCTs, di cui due hanno esaminato l'efficacia di aripiprazolo rispetto all'aloperidolo (aripiprazolo = 340; aloperidolo = 337), tre hanno confrontato aripiprazolo rispetto al Litio (aripiprazolo = 208; litio = 212) e 15 che hanno confrontato aripiprazolo contro un placebo (aripiprazolo = 1923; placebo = 1499).

I risultati hanno documentato che

- 1) Nei pazienti con mania acuta, il trattamento con aripiprazolo (>20 mg/die e >4 settimane) ha indotto una riduzione statisticamente significativa dei sintomi di mania acuta ( $P=0,001$ ) e psicosi ( $P=0,002$ ) rispetto al placebo. L'analisi di meta-regressione, ha documentato che l'età adulta era correlata positivamente con l'efficacia del trattamento, mentre non è stata documentata alcuna correlazione con il sesso, la gravità della BD, e l'etnicità (caucasica, ispanica). Inoltre aripiprazolo è stato significativamente più efficace nel ridurre i sintomi della fase acuta rispetto a aloperidolo ed a litio.
- 2) Nei pazienti con stato depressivo acuto, l'uso di aripiprazolo in monoterapia non ha migliorato i sintomi depressivi ( $P=0,054$ ) rispetto al trattamento con il placebo o rispetto ad altri trattamenti (aloperidolo e litio;  $P=0,62$ )
- 3) Nella terapia di mantenimento, i pazienti con mania bipolare trattati con aripiprazolo in associazione ad altri farmaci hanno mostrato una riduzione del numero delle recidive rispetto ai pazienti trattati con placebo ( $P<0,029$ ). Comunque non sono state evidenziate differenze in termini di risposta clinica tra aripiprazolo e altri farmaci (aloperidolo e litio;  $P=0,468$ )
- 4) Rispetto al placebo, l'uso di aripiprazolo era associato con un minor rischio di aumento del glicemia ( $P=0,028$ ), aumento di appetito ( $P=0,034$ ) e del colesterolo totale ( $P=0,037$ ). Non è stata documentata alcuna differenza tra aripiprazolo e placebo rispetto alle variazioni nell'indice di massa corporea ( $P=0,074$ ), nel peso corporeo ( $P=0,535$ ) o nei livelli di HDL ( $P=0,074$ ) o trigliceridi ( $P=0,273$ ). Inoltre il trattamento con aripiprazolo era associato ad un maggior numero di eventi avversi (stipsi, nausea e vomito) e di abbandoni legati agli eventi avversi rispetto al placebo ( $P=0,004$ ).
- 5) Rispetto al placebo, il trattamento con aripiprazolo è stato associato con una maggiore incidenza di acatisia ( $P<0,001$ ), ansia ( $P=0,024$ ), fatica ( $P<0,001$ ), insonnia ( $P=0,035$ ) e dolore alle estremità ( $P=0,006$ ).
- 6) Non sono state registrate differenze significative tra aripiprazolo e altri trattamenti (aloperidolo e litio) nello sviluppo di acatisia ( $P=0,696$ ) o nella frequenza di abbandoni per effetti collaterali ( $P=0,578$ ), nello sviluppo di sindromi extrapiramidali ( $P=0,151$ ) e tremore ( $P=0,105$ )

## Limiti

I limiti dello studio sono stati rappresentati da:

- 1) Assenza di studi clinici che abbiano valutato aripiprazolo da solo vs altri farmaci nello stato di mantenimento, aripiprazolo in combinazione vs altri farmaci nello stato acuto di malattia.
- 2) Non inclusione di studi pubblicati in una lingua diversa dall'inglese
- 3) Possibili effetti di confondimento date dalle terapie usate nei pazienti
- 4) Basso numero di studi inclusi nella meta-analisi che hanno reso impossibile effettuare analisi di meta-regressioni per valutare il ruolo delle diverse variabili nella risposta alla terapia
- 5) Assenza di studi di confronto diretto atti a valutare vantaggi o svantaggi di aripiprazolo rispetto ad altri antipsicotici di seconda generazione.

Dai risultati dello studio, gli autori concludono sostenendo che aripiprazolo è efficace e sicuro nella prevenzione del DB, ma ha minimi effetti sulla depressione bipolare. Inoltre, rispetto all'aloiperidolo ed al litio, l'aripiprazolo dimostra una maggiore efficacia nel trattamento dei pazienti con mania in fase acuta, ma bisogna considerare la tollerabilità gastro-intestinale prima della sua prescrizione.

**Parole chiave:** Aripiprazolo, disturbo BP, psichiatria

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

## Riferimenti bibliografici

Li et al. *Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.*

*Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry.* doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.023.

## Modalità d'impiego nella vita reale, sicurezza ed efficacia del sunitinib nella terapia di prima linea del carcinoma renale metastatico: lo studio di coorte SANTORIN

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

La forma più comune di tumore del rene (90%) è il carcinoma delle cellule renali (RCC); l'80% di RCC sono del sottotipo a cellule chiare. Circa un quarto dei pazienti con diagnosi di RCC hanno metastasi alla diagnosi e circa la metà di coloro che presentano una malattia localizzata ad uno stadio avanzato svilupperà metastasi. Gli RCC sono generalmente insensibili alla chemioterapia tradizionale. Fino al 2006, le opzioni di trattamento per il carcinoma delle cellule renali metastatico (mRCC) erano limitate all'immunoterapia con interleuchina-2 o con interferone- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) e la chirurgia, con una mediana di sopravvivenza globale (OS) di 10 mesi. Nella metà del 2006, il sunitinib e il sorafenib due inibitori delle chinasi diretti contro l'angiogenesi tumorale, hanno ricevuto l'autorizzazione per il trattamento di seconda-linea dopo fallimento con la immunoterapia con citochine. Nel 2007 l'indicazione con sunitinib è stata estesa alla terapia di prima linea. Nello studio clinico pilota (PCT), la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) era significativamente maggiore nel gruppo del sunitinib rispetto al gruppo dell' IFN- $\alpha$  (11 vs 5 mesi, rispettivamente); l'analisi aggiornata dello studio PCT ha mostrato risultati simili per la OS (26.4 vs 21.8 mesi). Tre altre nuove molecole (bevacizumab, temsirolimus e pazopanib) sono state approvate successivamente per il trattamento del mRCC. Poiché le terapie mirate sono ora parte integrante del trattamento standard del mRCC treatment, si è posto il problema del loro utilizzo, della loro sicurezza ed efficacia nella pratica clinica. Lo studio clinico SANTORIN è stato pertanto designato per valutare l'efficacia e la sicurezza delle terapie target nel trattamento di prima linea del mRCC nella vita reale.

Scopo di questo studio è stato quello di studiare il sunitinib nella vita reale come trattamento di prima linea del carcinoma metastatico renale (mRCC).

Lo studio SANTORIN è uno studio Francese, osservazionale, multicentrico di coorte. I pazienti reclutati erano coloro che avevano iniziato una terapia con sunitinib come prima-linea per il trattamento del mRCC da febbraio 2008 ad aprile 2010. I pazienti inclusi erano seguiti per 24 mesi dall'inizio del trattamento. I dati erano raccolti da archivi medici. L'esito primario era la OS a 24 mesi, gli esiti secondari erano la PFS, l'efficacia e la sicurezza.

Tutti gli esiti erano valutati sulla base di valutazione eseguite dai medici e raccolte in schede. La risposta al trattamento era valutata usando il "Tumor Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" e classificati come risposta completa, risposta parziale, malattia stabile o progressione della malattia. Gli eventi avversi erano valutati utilizzando il "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0". Erano inclusi nello studio 302 pazienti: l'età media era pari a 64.8 anni; i pazienti di sesso maschile erano il 73.2%; i casi di mRCC a cellule chiare erano pari all'83.1%; i pazienti che avevano ricevuto una nefrectomia erano pari all'85.4%; i pazienti con un numero di siti metastatici >1 erano il 64.2%; le metastasi cerebrali erano il 6.3%. La mediana della durata della terapia di prima-linea con sunitinib era pari a 10.7 mesi. La dose iniziale di sunitinib era di 50 mg/die per l'83.4% dei pazienti; una riduzione della dose era effettuata nel 65.2% dei pazienti. Il trattamento con sunitinib era interrotto nel 73.2% dei pazienti a causa di: progressione della malattia (61.1%), morte (31.2%) o eventi avversi (6.8%). Gli eventi avversi di qualunque grado più frequenti erano: anemia (58.3%), astenia (53.6%), trombocitopenia (50.3%), neutropenia (50.0%), ipertensione (36.1%) e sindrome della mano-piede (35.4%). Circa il 60% di tali pazienti (58.3%) manifestavano eventi avversi di grado  $\geq 3$ , e per il 21.2% era necessario il ricovero in ospedale. Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequenti erano: ipertensione (12.6%), sindrome della mano-piede (12.3%), astenia (11.9%) e neutropenia (10.6%).

Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  che più frequentemente rendevano necessario il ricovero in ospedale erano: anemia (7.3%) e ipertensione (2.0%).

Dopo 24 mesi, 151 pazienti (50.0%) erano morti e sette (2.3%) non erano disponibili per il follow-up dell'analisi OS. Il grado della OS a 24 mesi [95%CI] era pari al 49.5% [43.7;55.0] e la mediana dell'OS era di 23.6 mesi [20.2;-]. Dopo 24 mesi, 251 pazienti (83.1%) manifestavano progressione della malattia e due (0.7%) non erano disponibili per il follow-up dell'analisi PFS. Il grado di PFS a 24 mesi era pari al 16.4% [12.5;20.9] e la PFS mediana era pari a 8.4 mesi [7.6;9.9]. Durante la terapia di prima-linea il 2.3% [95%CI] dei pazienti [0.6;4.0] avevano una risposta completa e il 28.8% [23.7;33.9] una risposta parziale. Il grado della migliore risposta globale era del 31.1% [25.9;36.3]. Era ottenuta dopo una mediana di 3.9 mesi [range 0.9-21.5] dall'inizio del trattamento e mantenuta per una mediana di 9.2 mesi [range 0.2-22.1]. Tra i restanti pazienti il 40.1% [34.5;45.6] manifestavano una malattia stabile, il 18.5% [14.2;22.9] progressione della malattia e, per il 10.3%, la migliore risposta non era documentata.

I risultati di questo studio osservazionale esteso suggeriscono che l'efficacia del sunitinib nel trattamento di prima-linea del mRCC, come previsto da altri studi clinici, è conservato nella pratica clinica nella vita-reale. I benefici attesi in pazienti con prognosi infausta che non sono stati valutati nello studio clinico pilota, tuttavia rimangono, insieme con l'esigenza di ulteriori studi di sicurezza a lungo termine.

**Riferimento bibliografico:** Real-life patterns of use, safety and effectiveness of sunitinib in firstline therapy of metastatic renal cell carcinoma: the SANTORIN cohort study

Pernelle Noize, Angela Grelaud, Jacques-Olivier Bay, Christine Chevreau, Marine Gross-Goupil, Stéphane Culine, Jean-Marie Ferrière, Flore Moulin<sup>2</sup>, Philip Robinson, Aurelie Balestra, Stéphanie Lamarque, Marie-Agnès Bernard, Régis Lassalle, Magali Rouyer, Cécile Droz-Perroteau, Nicholas Moore, Annie Fourier-Réglat and Alain Ravaud.

Pharmacoepidemiology and drug safety (2017). Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.4228.

**Conflitto di interessi:** PN, AG, JOB, CC, SC, JMF, FM, PR, AB, SL, MAB,RL, MR, CDP, NM, AFR e AR sono stati finanziati da Pfizer; JOB, JMF, FM e AFR non dichiarano conflitti di interesse; PN ha partecipato alla coordinamento di uno studio osservazionale per cui l'INSERM CIC1401 ha ricevuto finanziamenti da Merck Serono; l'unità di farmacoepidemiologia (AG, PR, AB, SL, MAB, RL, MR, CDP e NM) ha ricevuto

finanziamenti da Abbott, Aptalis, AstraZeneca, Bayer, Baxter, BMS, Boehringer, Erempharma, Helsinn, Leo pharma, Lilly, Lunbeck, Pierre Fabre, Pfizer, Merck Serono, Novartis, Nycomed, Sanofi, Stallergenes, Vifor e Vivatech; NM ha ricevuto finanziamenti da IPSEN, MSD, Novartis e Sanofi nei 3 anni precedenti; CC ha ricevuto finanziamenti personali da GSK, Pfizer e Novartis nei 3 anni precedenti; MGG ha ricevuto finanziamenti personali da GSK, Pfizer e Novartis nei 3 anni precedenti; SC ha ricevuto finanziamenti personali da Pfizer nei 3 anni precedenti e AR ha ricevuto compensi personali da Pfizer, BMS, MSD e Novartis, finanziamenti da Pfizer e Novartis, così come altri finanziamenti da Pfizer, Novartis e GSK nei 3 anni precedenti.

### **Utilizzo degli inibitori del TNF-alfa in pazienti anziani con artrite psoriasica: risultati di uno studio multicentrico italiano**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

L'artrite psoriasica (PSA) è un'artropatia infiammatoria che si associa solitamente con la psoriasi cutanea o delle unghie e con altre problematiche cliniche sistemiche che possono insorgere a qualsiasi età. Nell'ultimo decennio, l'introduzione di agenti che contrastano l'attività di citochine pro-infiammatorie quali il fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa) ha aperto nuovi orizzonti nella terapia delle patologie reumatiche quali l'artrite psoriasica. Questi farmaci hanno dimostrato di ridurre l'attività clinica e radiologica della malattia psoriasica e di bloccare allo stesso tempo la progressione del danno articolare.

Il TNF-alfa è una citochina pro-infiammatoria con un ruolo essenziale nella difesa dell'ospite contro patogeni infettivi, nel controllo delle infezioni e nella risposta immunitaria. Ha un ruolo fondamentale nel reclutamento ed attivazione dei macrofagi, dei natural killer (NK), delle cellule T, e delle cellule presentanti l'antigene. I pazienti che potrebbero beneficiare di una terapia con anti-TNF-alfa richiedono un'attenta valutazione e devono essere studiati per le patologie concomitanti in quanto l'esposizione ad inibitori del TNF-alfa aumenta il rischio di sviluppare infezioni e cancro.

Sono effettuati numerosi studi clinici randomizzati e controllati per valutare l'efficacia e la sicurezza di terapie convenzionali e biologiche nei pazienti con artrite psoriasica. Il limite maggiore di tali studi è che di solito sono di breve durata, hanno criteri d'inclusione ed esclusione restrittivi, dei regimi di trattamento fisso, spesso non presentano follow-up di lungo periodo e l'efficacia non è valutata anche nella popolazione anziana. Inoltre, sono carenti dati provenienti dalla pratica clinica comune ed al di fuori di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza di antagonisti del TNF-alfa nei pazienti anziani con PSA. La gestione di questi pazienti può essere difficile per le possibili comorbidità, il rischio associato a poli-terapie e la compromissione funzionale progressiva di diversi organi coinvolti nel metabolismo ed escrezione di farmaci quali il fegato ed i reni. Inoltre, l'uso concomitante di diversi farmaci anti-reumatici può essere responsabile di interazioni farmacologiche rischiose e talvolta peggiorare le manifestazioni psoriasiche cutanee. Tutti questi fattori potrebbero limitare l'utilizzo delle terapie biologiche in pazienti anziani. Pertanto, la gestione dei pazienti anziani con artrite psoriasica rimane una sfida.

Lo scopo di questo studio era di valutare l'efficacia e la sicurezza degli inibitori di inibitori del TNF-alfa in pazienti anziani con artrite psoriasica, considerando l'attività di malattia minima ed il tasso di sospensione del trattamento.

Questo articolo ha esposto i risultati di uno studio multicentrico osservazionale condotto in quattro centri italiani specializzati nella diagnosi e nel trattamento della PSA. Come obiettivo primario per la valutazione clinica della patologia è stata utilizzato il raggiungimento della attività di malattia minima (MDA) in pazienti trattati con inibitori del TNF-alfa. L'obiettivo secondario era di valutare il tasso di sospensione e la sicurezza dei farmaci biologici.

Sono stati reclutati e seguiti secondo la pratica clinica quotidiana pazienti con artrite psoriasica presso l'Università Federico II di Napoli, l'Università di Padova, l'Università del Molise e l'Università di Roma Tor Vergata. La terapia con antagonisti del TNF-alfa è stata iniziata secondo le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia per l'uso di agenti biologici nell'artrite psoriasica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti prima di iniziare la terapia ad esami clinici, di laboratorio e test strumentali standard. Per evitare il rischio di attivazione di infezioni

latenti, sono stati inoltre sottoposti al test cutaneo alla tuberculina o al QuatiFERON test in vitro, oltre alla valutazione di marcatori sierologici per valutare l'eventuale presenza del virus dell'epatite B (HBV) o del virus dell'epatite C (HCV).

Sono stati inclusi pazienti di età  $\geq 65$  anni con condizioni mediche stabili classificati sulla base dei criteri CASPAR prima di iniziare la terapia con antagonisti del TNF-alfa. La precedente terapia con farmaci biologici era considerato un criterio di esclusione.

Sono poi stati valutati all'inizio della terapia con anti-TNF- $\alpha$  (baseline, T0), a 6 mesi (T6) ed a 12 mesi (T12). Come valutazioni cliniche e di laboratorio sono state eseguite il conteggio di articolazioni dolenti (TJC, 68 articolazioni), il conteggio di articolazioni edematose (SJC, 66 articolazioni), il conteggio delle etesi dolenti (TEC), l'Health Assessment Questionnaire (HAQ), il punteggio complessivo dello Psoriasis Area and Severity Index (PASI), la scala analogica visiva per la valutazione del dolore (VAS), la valutazione globale del paziente (PGA), i livelli di proteina C-reattiva (C-RP) e la velocità di eritrosedimentazione (VES).

Per valutare l'attività di malattia, sono stati considerati i criteri di MDA sviluppati da Coates et al (2010, Ann Rheum Dis). I pazienti sono stati classificati come positivi per il raggiungimento della MDA se soddisfacevano almeno cinque su sette delle seguenti misure di outcome:  $\leq 1$  TJC, SJC  $\leq 1$ , PASI  $\leq 1$ , superficie corporea coinvolta  $\leq 3$ , score del dolore  $\leq 15$  punteggio (1-100 mm secondo la scala VAS), PGA della malattia  $\leq 20$  (1-100 mm VAS), HAQ  $\leq 0.5$  e TEC  $\leq 1$ . I seguenti parametri di laboratorio stati registrati per valutare la sicurezza del trattamento: esami emocromocitometrici, valori dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), creatinina e glicemia. Per valutare il tasso di sospensione dei farmaci biologici sono stati considerati qualsiasi caso di sospensione della terapia, inoltre tutti gli eventi avversi sospetti o riconosciuti legati al trattamento sono stati registrati nelle cartelle cliniche.

Le caratteristiche all'inizio dello studio sono state calcolate come variabili continue o categoriche. L'outcome clinico principale è stato considerato il raggiungimento della MDA a 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento, valutato come eventualmente condizionato da covariate. È stata inoltre eseguita un'analisi di regressione di Cox.

Lo studio ha reclutato 145 pazienti con PSA, 71 Maschi e 74 Femmine con età media di 70.14  $\pm$  4,45 anni e durata media di malattia di 75,6  $\pm$  9,79 mesi.

Centosedici (116) pazienti avevano almeno una comorbidità concomitante. L'ipertensione è risultata essere la più diffusa (55%), seguita dalla sindrome metabolica (41%), osteoporosi (18%), malattia della tiroide (12%), diabete (11%) e gastrite cronica (9%)

Sono stati trattati 68 (46,9%) pazienti con etanercept (ETN, 50 mg settimanali per via sottocutanea), 60 (41,3%) con adalimumab (ADA, 40 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane), 11 (7,6%) con golimumab (GOL, 50 mg mensili per via sottocutanea) e 6 (4,1%) con infliximab (INF, 5 mg / kg IV a 0, 2 e 6 settimane, ogni 8 settimane successivamente).

Settantacinque (75) pazienti erano in terapia concomitante con DMARDs, 45 con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e 30 con steroidi.

Durante il periodo di follow-up, tutte le variabili dell'attività di malattia hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo confrontando T6 e T12 con T0.

In aggiunta, è stata osservata una riduzione significativa dell'utilizzo concomitante di DMARD ( $p < 0,05$ ), FANS ( $p < 0,001$ ), e steroidi ( $p < 0,001$ ) confrontando T0 a T12.

La MDA è stata raggiunta in 31 (22,6%) e 71 (51,8%) pazienti dopo 6 e 12 mesi di terapia rispettivamente ( $p < 0,001$  confrontando T0 a T12;  $p = 0,061$  confrontando T0 a T6). La terapia con ETN ( $p = 0,031$ ) e ADA ( $p < 0,001$ ) è risultata essere significativamente più efficace di quella con INF ( $p = 0,786$ ) e GOL ( $p = 0,147$ ). I pazienti trattati con etanercept hanno mostrato un raggiungimento più rapido di MDA seguiti in ordine d'efficacia da adalimumab, golimumab ed infliximab. Inoltre, la differenza di efficacia diventava più significativa a tempi di osservazione più prolungati.

Il tasso di sospensione del trattamento con biologici in tutta la popolazione è stato del 5,5%, con una media di 6,8 mesi (2-10 mesi) di utilizzo prima della sospensione. Tra le cause di interruzione sono state notate la mancanza d'efficacia in 4 pazienti (2,7%), l'insorgenza di eventi avversi in 3 pazienti (2%) e la perdita di 1 paziente al follow-up (0,7%). Tra gli eventi avversi sono stati riportati l'aumento di transaminasi in 1 paziente, l'insorgenza di una neoplasia maligna in 1 paziente e la reazione d'iniezione in 1 paziente.

Non sono state notate differenze significative tra T0 e T12 nelle altre variabili di sicurezza, ovvero AST ( $p = 0,849$ ), ALT ( $p = 0,707$ ), glicemia ( $p = 0,351$ ), e livelli di creatinina ( $p = 0,339$ ).

Nove pazienti (6,2%) hanno sviluppato concomitanti infezioni lievi (cistiti e tracheiti) risolte con terapia antimicrobica senza necessità di sospendere il trattamento con farmaco biologico. Nel 1999 Punzi et al. hanno osservato che l'insorgenza e le manifestazioni cliniche della PSA nei pazienti anziani sono più gravi rispetto ai più giovani, suggerendo un trattamento adeguato e precoce. In letteratura, solo due studi retrospettivi si sono focalizzati sull'outcome clinico in pazienti anziani con AP. Esposito et al. hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di etanercept sottocutaneo (ETN) ed adalimumab (ADA) in 89 pazienti anziani con psoriasi e artrite psoriasica, di età compresa tra 65 e 82 anni (media 69,7 anni). I risultati hanno mostrato che inibitori del TNF-alfa sono appropriati per la gestione a lungo termine di pazienti anziani. Menter et al. hanno mostrato che i pazienti più anziani (> 65 anni) con psoriasi senza artrite psoriasica rispondono alla terapia con adalimumab come i pazienti più giovani. Complessivamente i dati ottenuti in questo studio hanno mostrato che la MDA è raggiungibile utilizzando farmaci biologici in maniera paragonabile a pazienti più giovani (51.8 % vs 61.3%) Altro risultato interessante è stato la possibilità di riduzione dell'uso di DMARD, FANS e steroidi concomitanti, riducendo il rischio di effetti collaterali ed interazioni farmacologiche.

I risultati di questo studio suggeriscono che gli inibitori di TNF- $\alpha$  sono efficaci e sicuri nei pazienti anziani con artrite psoriasica. Nonostante l'età non possa essere considerata una limitazione al loro utilizzo, sono necessari ulteriori studi per chiarire la validità dei biologici in questo sottogruppo di popolazione.

**Parole chiave:**

Artrite psoriasica, TNF-alfa inibitori, paziente anziano, attività di malattia minima, compliance.

**Conflitto di interessi:**

Gli autori hanno dichiarato assenza di conflitto di interessi.

**Riferimenti bibliografici:**

Costa L, Lubrano E, Ramonda R, Chimenti MS, Vezzù M, Perrotta FM, Del Puente A, Peluso R, Bottiglieri P, Lorenzin M, Sunzini F, Darda MA, Fiocco U, Perricone R, Punzi L, Scarpa R, Caso F.

Elderly psoriatic arthritis patients on TNF- $\alpha$  blockers: results of an Italian multicenter study on minimal disease activity and drug discontinuation rate.

Clin Rheumatol. 2017 Jun 7. doi: 10.1007/s10067-017-3697-3. [Epub ahead of print]

**Terapia interferon-free nei pazienti anziani con malattia epatica avanzata**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

È noto che gli anziani affetti da epatite C tollerano male il trattamento con interferon (IFN). Il trattamento dei pazienti affetti da infezione da HCV è completamente cambiato con l'avvento degli anti-virali orali. Problemi economici possono limitare l'accesso a questi trattamenti ed esistono pochi studi farmaco-economici che abbiano valutato la convenienza del trattamento negli anziani. Alcuni di questi studi ha concluso che il trattamento con questi farmaci aumenta l'aspettativa di vita più nei pazienti giovani che in quelli anziani. Inoltre, i pazienti al di sopra dei 65 anni sono sotto-rappresentati negli studi clinici registrativi.

Scopo di questo studio osservazionale è stato quello di valutare tollerabilità e efficacia dei trattamenti INF-free in 1252 pazienti affetti da HCV con età uguale/superiore ai 65 anni presenti all'interno del registro nazionale spagnolo (Hepa-C).

Lo studio, multicentrico e osservazionale, ha riguardato pazienti affetti da HCV con età uguale/superiore ai 65 anni curati da 30 centri spagnoli di riferimento. I dati sono stati raccolti tramite il registro nazionale Hepa-C e da registri presenti in centri non afferenti al registro Hepa-C.

Sono stati inclusi nell'analisi i pazienti che hanno iniziato il trattamento anti-virale tra il gennaio 2014 e il dicembre 2015. La decisione sul tipo di trattamento da somministrare al paziente è stato interamente a carico del medico curante. Sono stati inclusi nell'analisi sia

pazienti precedentemente trattati con INF sia pazienti mai trattati. La presenza di cirrosi è stata stabilita sulla base di biopsie, stiffness epatica maggiore di 14 kPa misurata tramite Fibroscan o la presenza di segni di ipertensione portale. Criteri di esclusione sono stati: la co-infezione con HIV o HBV e una precedente terapia con anti-virali orali.

I livelli plasmatici di RNA virale sono stati determinati tramite PCR quantitativa alla visita di baseline e dopo 12 settimane. È stata definita risposta virologica sostenuta (SVR12) la negativizzazione del paziente a 12 settimane. È stato definito paziente con ricaduta quello con una nuova positività virologica preceduta da una negativizzazione.

La tollerabilità del trattamento è stata valutata durante il trattamento e per le 24 settimane successive.

Nello studio sono stati inclusi un totale di 1252 pazienti. Novecentocinquantacinque avevano un'età compresa tra i 65 e i 74 anni, 211 avevano un'età compresa tra i 75 e i 79 anni e 86 avevano un'età superiore agli 80 anni. L'età media è risultata di 72 anni, il 58% erano uomini e il genotipo prevalente (88%) era 1b. Il 48% dei pazienti aveva fallito un precedente trattamento con INF. Il 74% dei pazienti aveva cirrosi; il 45% di questi aveva varici esofagee, e l'11% malattia epatica scompensata. La maggior parte dei pazienti (746) erano child-Pugh (CTP) A, 169 pazienti erano CTP-B e solo 7 CTP-C.

Per quanto riguarda le co-morbidità, 26% dei pazienti era diabetico, il 49% iperteso, il 6% aveva aritmie, il 3% broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'11% depressione. Il 6% dei pazienti aveva in anamnesi una patologia tumorale diversa dall'epatocarcinoma. I farmaci assunti più comunemente erano anti-ipertensivi, anti-diabetici e farmaci psicotropi. Nessuna differenza nelle percentuali di assunzione è stata osservata tra le diverse età con le eccezioni dei PPI e degli anti-diabetici orali.

Quattrocentocisette pazienti (33%) hanno ricevuto la combinazione ledispavir (LDV) e sofosbuvir (SOF)±ribavirina (RBV) (LDV/SOF)±RBV, 355 (28%) hanno ricevuto la combinazione 3D consistente in un boosting con ritonavir seguito da paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir (PTV/OBV+DSV)±RBV, 331 (26%) hanno ricevuto la combinazione SOF più simeprevir (SMV)±RBV (SOF/SMV±RBV), 84 (7%) hanno ricevuto la combinazione SOF più daclatasvir (DCV)±RBV (SOF/DCV±RBV), 16 (1%) hanno ricevuto la combinazione 2D (PTV/OBV+RBV), 9 (1%) DCV+SMV±RBV, 40 (3%) hanno ricevuto la combinazione SOF+RBV. La durata della terapia è stata di 12 settimane nel 83% dei pazienti e di 24 settimane nel 17%. Le dosi somministrate sono state differenti sulla base dell'età.

Nell'analisi intetion-to-treat, la SVR12 è stata del 94%. Nessuna differenza è stata vista stratificando i pazienti per età (SVR12 compresa tra il 95% e il 93%). Stratificando secondo il genotipo si sono osservate le seguenti SVR12: 95,6% (GT-1a), 94% (GT-1b), 92,6% (GT-2), 87,5% (GT-3), 100% (GT-4), and 100% (GT-5) (P = 0,94).

Analizzando i 74 pazienti che non hanno risposto è stato osservato che 21 pazienti sono stati persi al follow-up e 10 sono morti prima della settimana dodicesima settimana di trattamento. In definitiva, solo 43 pazienti su 1252 sono risultati non-responder a tutti gli effetti, 28 dei quali hanno smesso di assumere i farmaci prima del completamento della terapia. Tra i pazienti con fallimento virologico accertato, 14 sono risultati negativi alla settimana 12 e poi sono ricaduti. Di questi, 11 avevano ricevuto SOF+SMV, 1 SOF/DCV, 2 SOF/RBV. 9 pazienti avevano assunto anche RBV. Un solo paziente, trattato con SOF/RBV e affetto da un virus con genotipo GT-1b non si è negativizzato alla 12 settimana.

Il cotrattamento con RBV non modifica la frequenza della SVR12. La SVR12 è stata significativamente inferiore (P<0,05) nei pazienti già trattati (92% vs 96%) e, all'interno di questo gruppo, nei pazienti con cirrosi (93% vs 97%), CTP-B/-C (80% vs 93%), bassi livelli di albumina (86% vs 96%) o scompenso epatico in anamnesi (85% vs 95%). D'altra parte, nell'analisi multivariata effettuata su tutti i pazienti trattati, solo l'ipoalbuminemia ( $\leq 3,5$  g/dl) è risultata un predittore negativo di risposta (odds ratio: 0,25, 95% CI 0,15–0,41, P < 0,01).

La rilevanza delle interazioni farmaco-farmaco ha influenzato il medico nella scelta del trattamento anti-HCV da prescrivere al paziente nel 14% dei casi. Tale percentuale saliva all'aumentare dell'età (22% negli over 80). In questi pazienti, i clinici hanno evitato l'utilizzo degli inibitori di NS3/A4. D'altra parte. L'utilizzo di una terapia diversa non ha portato ad una diminuzione della SVR12. Anzi, il 100% dei pazienti la cui terapia è stata modificata sulla base del rischio di interazione hanno risposto al trattamento.

È stata osservata la presenza di effetti avversi seri (SAE) nel 10% dei pazienti. La percentuale di SAE è aumentata con l'età. Una anemia severa (definita come una concentrazione di

emoglobina inferiore a 10 g/dl) è stata osservata nel 13% dei pazienti senza differenze significative tra le diverse età. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato anemia erano cirrotici (86%) o avevano ricevuto RBV (78%). L'interruzione del trattamento a causa di effetti avversi è stata del 4,8%. L'incidenza di SAE e l'interruzione del trattamento è stata superiore nei pazienti cirrotici rispetto ai non cirrotici (11,6% vs. 3,5%,  $P < 0,01$  and 5,9% vs. 1,8%;  $P < 0,01$ ).

Durante lo studio, 23 pazienti hanno subito trapianto di fegato a causa di scompenso epatico o sviluppo di epatocarcinoma e 16 pazienti cirrotici si sono scompensati. Ottantadue pazienti avevano in anamnesi la presenza di un epatocarcinoma e in 6 di questi si è assistito ad una ricaduta. Inoltre, durante lo studio sono stati diagnosticati 67 nuove diagnosi di epatocarcinoma. In totale, durante lo studio sono morti 29 pazienti e la frequenza di decessi è risultata superiore nei pazienti più anziani. Quindici di questi sono morti per complicanze della cirrosi; gli altri 14 sono morti per eventi cardiovascolari o tumori extra-epatici.

In altri studi e sub-analisi di studi la SVR è risultata simile negli anziani e nei giovani, come dimostrato anche da questo studio. Forza di questo studio è la numerosità del campione. Inoltre è uno studio effettuato nel mondo reale (pratica clinica quotidiana) con un buon numero di pazienti cirrotici e di età superiore ai 75 anni. Più di un terzo dei pazienti cirrotici avevano segni di ipertensione portale. È stata dunque studiata una popolazione difficile da trattare.

I risultati migliori relativamente alla guarigione si sono ottenuti con quelle oggi considerate le combinazioni più potenti LDV/SOF e 3D. la frequenza di risposta è risultata indipendente dall'età mentre gli effetti avversi hanno interessato più frequentemente i pazienti più anziani.

Secondo gli autori lo studio ha alcune limitazioni. Prima di tutto si tratta di uno studio osservazionale nel mondo reale. Ciò ha portato alla presenza di record non compilati da parte dei pazienti e, probabilmente, a ragionamenti non omogenei dei clinici. Inoltre, l'impatto del trattamento antivirale sulla qualità di vita dei pazienti non è stato valutato.

In conclusione, il trattamento anti-HCV orale ha dato frequenze simili di SVR in differenti categorie di età, inclusi gli ultra ottantenni. D'altra parte, considerato l'aumento di frequenza degli effetti avversi con l'età, è raccomandata una selezione attenta dei pazienti di età superiore ai 75 anni basata sulla presenza di co-morbidità e disfunzione epatica.

**Conflitti di interesse:** lo studio non è stato finanziato da case farmaceutiche. Alcuni autori hanno ricevuto denaro da case farmaceutiche per conferenze o perché fanno parte dell'Advisory Board.

**Parole chiave:** epatite C, terapia orale contro l'HCV, anziano

#### Riferimenti bibliografici

Lens S et al. Interferon-free therapy in elderly patients with advanced liver disease. *American J Gastroenterol*, 6 giugno 2017 [Epub ahead of print].

### **Efficacia e sicurezza di botanicals nel trattamento dei pazienti con deterioramento cognitivo lieve**

*A cura della Dott.ssa Lara Testai*

Il deterioramento cognitivo lieve è una condizione caratterizzata da peggioramento delle capacità cognitive, considerate di gravità non sufficiente per una diagnosi di demenza, tuttavia è da considerarsi una fase prodromica ad essa. In particolare, il deterioramento cognitivo lieve di tipo amnesico, caratterizzato da episodiche perdite di memoria, sfocia in pochi anni in una diagnosi di Morbo di Alzheimer. Uno degli obiettivi della terapia del morbo di Alzheimer è di bloccare o rallentare la progressione della patologia, a tal proposito gli inibitori dell'enzima colinesterasi sono efficaci nei primi mesi di trattamento, ma dopo 9 mesi si perdono completamente gli effetti benefici. In genere i pazienti con una forma lieve moderata di deterioramento cognitivo vengono trattati con donepezil, inibitore delle colinesterasi e memantina, antagonista glutammatergico, tuttavia in Cina è stata impiegata con successo anche una terapia alternativa con capsule contenenti un estratto vegetale multicomponente, e

in un precedente trial di fase II sono stati riportati risultati positivi e molto incoraggianti in pazienti trattati per 12 mesi.

Gli autori di questo studio riportano i risultati di efficacia e sicurezza di questo tipo di approccio terapeutico sulle proprietà cognitive e mnemoniche di pazienti arruolati in uno studio clinico di fase III di 6 mesi.

A tal proposito i 324 partecipanti, di età compresa tra 55 e 80 anni, sono stati inclusi nello studio sulla base dell'analisi delle funzioni mnemoniche e cognitive. I soggetti sono stati divisi in due gruppi di trattamento, quindi 108 pazienti ricevevano 5 mg/die di donepezil e 216 pazienti sono stati trattati con le capsule contenenti l'estratto vegetale (15 capsule/die), a base di Panax ginseng (4.24%), chuanxiong (14.9%), Acorus tatarinowii (14.89%) Epimedium brevicornum (4.24%), polygoni multiflori (21.28%) e lobed kudzuvine radice (29.80%). Completavano lo studio 184 pazienti nel gruppo con la terapia alternativa e 84 pazienti arruolati nella terapia con donepezil.

Come outcome primario sono state valutate le capacità cognitive e come outcome secondario le capacità mnemoniche, usando due scale di valutazione generalmente riconosciute per la diagnosi del morbo di Alzheimer. In particolare l' ADAS-cog score è stato usato per valutare la disfunzione cognitiva, valutando la memoria, l'orientamento, il linguaggio, la capacità d'attenzione e la manualità. Il DSR score è stato utilizzato per misurare le funzioni logico-mnemoniche. Infine, la sicurezza del preparato vegetale è stata valutata attraverso visite obiettive e test di laboratorio, oltre che considerando eventuali segnalazioni di reazioni avverse da parte dei pazienti.

Tra i due gruppi di trattamento, convenzionale ed alternativo, non sono state registrate variazioni significative ( $=0.847$ ), infatti, entrambi i trattamenti riportavano un significativo miglioramento delle funzioni mnemoniche e cognitive rispetto al baseline ( $P<0.001$ ); pertanto nel complesso i due approcci terapeutici sono risultati ugualmente efficaci. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, sebbene la natura degli eventi avversi sia stata classificata come lieve-moderata, solo il 18.5% dei pazienti trattati con l'estratto vegetale riportava eventi avversi, contro il 57.4% dei pazienti trattati con l'approccio convenzionale.

In conclusione, questo studio clinico di fase III, fornisce l'evidenza di un possibile approccio terapeutico alternativo per trattare pazienti con deterioramento cognitivo lieve, utilizzando un preparato sicuro oltre che efficace. Tuttavia è necessario usare interventi di trattamento più lunghi, visto che al momento le evidenze di efficacia si limitano ad un trattamento di 6 mesi.

**Parole chiave:** terapia con estratto vegetale, deterioramento cognitivo, morbo di Alzheimer, donepezil.

**Fonte bibliografica:** Tian J, Shi J, Li T, Li L, Wang Z, Li X, Lv Z, Zheng Q, Wei M, Wang Y. Efficacy and Safety of an Herbal Therapy in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A 24-Week Randomized Phase III Trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2017;2017:4251747. doi: 10.1155/2017/4251747. Epub 2017 May 17.

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Vice-Direttore Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)

---

Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

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

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

---



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

[sif.informazione@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it).

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del

sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---

---