



Newsletter numero 227 del 15.02.2018

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 e sicurezza del tiotropio in bambini di età compresa tra 1 e 5 anni con asma sintomatica persistente: uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato
- Poli-deprescrizione per la gestione della politerapia: efficacia e sicurezza
- Utilizzo dell'atezolizumab rispetto alla chemioterapia in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, trattati con derivati del platino (IMvigor211): uno studio clinico controllato, randomizzato, multicentrico, aperto e di fase 3
- Aggiunta di un immunosoppressore dopo la perdita di risposta clinica alla monoterapia con anti-TNF alfa nella malattia infiammatoria intestinale: uno studio di 2 anni
- Bloccanti del canale del calcio (CCB) nella prevenzione secondaria cardiovascolare e rischio di eventi acuti: evidenza nel mondo reale da uno studio caso-controllo su anziani italiani ipertesi

Efficacia e sicurezza del tiotropio in bambini di età compresa tra 1 e 5 anni con asma sintomatica persistente: uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

L'asma, la patologia cronica più comune dell'infanzia, influenza negativamente la vita quotidiana a causa della ricorrenza dei sintomi, come tosse, respiro sibilante e corto, nonostante le terapie disponibili. Oltre la metà dei bambini che accedono al pronto soccorso per episodi di riacutizzazione dell'asma hanno meno di 5 anni. In questa fascia d'età, i corticosteroidi per via inalatoria a basse dosi rappresentano la terapia di prima scelta per il controllo della patologia (budesonide 200 µg o un equivalente), senza alternative terapeutiche in caso di mancato controllo della sintomatologia. L'efficacia del tiotropio, farmaco broncodilatatore anticolinergico, sul controllo dell'asma e delle sue riacutizzazioni, così come il profilo di tollerabilità sono stati studiati negli adulti e nei bambini più grandi. Ad oggi, studi di efficacia in bambini più piccoli di 6 anni sono stati realizzati raramente, a causa delle difficoltà sulla scelta dei criteri diagnostici e delle misure di efficacia.

Il presente studio clinico rientra nel Paediatric Investigation Plan del Respimat (Boehringer Ingelheim), come richiesto da EMA, con l'obiettivo primario di analizzare efficacia e sicurezza di inalazioni giornaliere di tiotropio in bambini tra 1 e 5 anni con asma sintomatica persistente. Inoltre, come obiettivo secondario, è stato stimato il rischio di riacutizzazioni della patologia nel bambino trattato con tiotropio rispetto a placebo.

Lo studio di fase II/III, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, ha reclutato in 32 ospedali, cliniche e centri di ricerca di 11 paesi tra Asia, Europa e America del Nord bambini di età compresa tra 1 e 5 anni con almeno 6 mesi di storia di asma sintomatica persistente (tosse, respiro sibilante e corto) che deve essere controllata con corticosteroidi per via inalatoria. I bambini di 5 anni che erano capaci di completare una spirometria dovevano presentare una $FEV_1 \leq 90\%$ del normale previsto (pre-broncodilatatore). In base ai criteri di inclusione, i bambini dovevano essere trattati con dosi stabili di mantenimento di corticosteroidi per via inalatoria, senza o con un altro farmaco per il controllo dell'asma, per almeno 4 settimane precedenti la visita di screening dello studio, dovevano essere sintomatici, secondo le raccomandazioni GINA per bambini minori di 6 anni, nella settimana precedente lo screening e in quella precedente la visita di assegnazione al trattamento, dovevano correttamente inalare Respimat inhaler (Boehringer Ingelheim Pharma, Ingelheim am Rhein, Germany) con l'aiuto o meno del distanziatore (Aerochamber Plus Flow-Vu; Trudell Medical International, London, ON, Canada). Ai bambini che avevano 5 anni alla prima visita era permesso di non usare il distanziatore, alla luce di studi che dimostravano che Respimat inhaler senza distanziatore era adatto ai bambini di almeno 5 anni. I genitori dovevano essere capaci di completare tutte le procedure relative allo studio, incluso la compilazione di un diario specifico per coloro che assistono i bambini con asma (Paediatric Asthma Caregiver Diary, PACD) e accompagnare i figli ad ogni visita.

Sono stati esclusi bambini che soffrivano di patologie respiratorie diverse dall'asma, quelli con storia di una qualsiasi malattia cardiaca, aritmia cardiaca non stabile o grave, neoplasia trattata chirurgicamente, con radioterapia o chemioterapia, bambini con glaucoma ad angolo chiuso, con insufficienza renale moderata o grave, con tubercolosi attiva, esacerbazione acuta di asma o infezione delle vie respiratorie nelle 4 settimane prima della visita, con ipersensibilità a farmaci anticolinergici o ad altri eccipienti della soluzione inalatoria di tiotropio, bambini che nelle due settimane precedenti l'assegnazione al trattamento avevano richiesto farmaci al bisogno per il sollievo dei sintomi, come salbutamolo o albuterolo.

I pazienti ricevevano, per randomizzazione in rapporto 1:1:1, una somministrazione pomeridiana, per 12 settimane, di tiotropio 2,5 µg (2 puff da 1,25 µg), o tiotropio 5 µg (2 puff da 2,5 µg), o placebo (2 puff senza medicinale), come terapia *add-on* all'attuale terapia di mantenimento (corticosteroidi per uso inalatorio o altro trattamento per controllo dell'asma). Le visite mediche sono state programmate alle settimane 4, 8, 12 e 15 settimane (ovvero 3 settimane dopo l'ultima somministrazione), ma sono state intervallate da interviste telefoniche dopo 2, 6 e 10 settimane. Il diario che i genitori/caregiver (PACD) dovevano compilare al posto

dei piccoli pazienti comprendeva 3 quesiti per la mattina e 7 quesiti per la sera che prevedevano l'assegnazione di un punteggio.

Il punteggio variava da 0 (migliore) a 5 (peggiore) per l'*endpoint* primario (punteggio combinato per la sintomatologia diurna), e da 0 a 4 per l'*endpoint* secondario (punteggio combinato per la sintomatologia notturna). Quindi, alla dodicesima settimana veniva assegnato 1 punto se i genitori avevano osservato un peggioramento settimanale della sintomatologia e, in aggiunta, 2 punti in caso di richiesta di visita medica, 3 punti in caso di accesso al pronto soccorso, 4 per ricovero ospedaliero di una notte e 5 se il bambino era stato trattato con corticosteroidi sistemici nelle 24 ore precedenti.

A causa della difficoltà oggettiva nel sottoporre un bambino più piccolo alla spirometria, la funzionalità respiratoria, tramite misura della FEV₁, è stata valutata alla seconda visita (inizio trattamento) e alla quinta visita (fine del trattamento) solo nei bambini di almeno 5 anni, che allo screening riuscivano a completare il test con successo. Il test è stato effettuato 10 minuti prima dell'assunzione del farmaco e 30 minuti, 1, 2 e 3 ore dopo.

La sicurezza è stata valutata considerando la comparsa di eventi avversi nel periodo tra la prima inalazione del farmaco fino a 30 giorni dopo l'ultima dose inalata. Gli eventi avversi osservati sono stati codificati tramite codice MedDRA, documentati e segnalati all'azienda farmaceutica che ha sponsorizzato lo studio; sono stati, inoltre, monitorati fino alla risoluzione completa della reazione durante le visite mediche e tramite le interviste telefoniche.

Allo screening, al termine del trattamento in studio e alla fine del follow-up i pazienti sono stati sottoposti a visita medica completa, elettrocardiogramma ed esami di laboratorio. Analisi farmacocinetiche sono state effettuate su prelievi di campioni di urine all'inizio e alla fine del trattamento da 24 pazienti, previo consenso.

L'*endpoint* primario di efficacia era la media settimanale dei punteggi relativi alle domande del PADC sulla sintomatologia diurna (ottenuta dal confronto tra il punteggio ottenuto alla settimana di fine trattamento rispetto al punteggio al basale). L'*endpoint* co-primario era il picco della FEV₁ a tre ore dall'ultima dose di fine trattamento alla dodicesima settimana (valutato solo nella popolazione di almeno 5 anni che completava con successo l'esame spirometrico).

Endpoint compositi di farmacovigilanza sono stati usati per valutare eventi avversi correlati alla riacutizzazione dell'asma. *Endpoint* secondari erano rappresentati dalla media settimanale dei punteggi relativi alla sintomatologia notturna, dalla percentuale dei giorni senza sintomi e dalla percentuale dei giorni in cui, invece, hanno richiesto farmaci al bisogno per il sollievo dei sintomi, e dalla frequenza settimanale del peggioramento della sintomatologia. L'*endpoint* secondario estrapolato da un diario addizionale era rappresentato dal punteggio medio del quesito settimanale sui risvegli notturni. *Endpoint* di farmacocinetica includevano la quantità di tiotropio eliminata imm modificata attraverso le urine e la frazione della dose di tiotropio escreta dalle urine imm modificata nelle tre ore successive all'inalazione del farmaco.

Su 129 bambini arruolati tra luglio 2012 e dicembre 2014, 101 sono stati randomizzati a ricevere tiotropio 2,5 µg (n= 36), tiotropio 5 µg (n= 31) o placebo (n= 34). La popolazione era prevalentemente maschile (n= 61, 60%), di etnia caucasica (n= 77, 76%), con età media di 3,1 anni. Le caratteristiche allo screening erano bilanciate tra i tre gruppi: 9 bambini erano esposti a fumo passivo, 27 ad animali domestici; i sintomi, che comparivano in media ad un anno e mezzo, avevano una durata media di circa un anno e mezzo (SD 1,0). Il 70% dei bambini presentava altre patologie, principalmente rinite allergica (20%), dermatite atopica (17%), allergie alimentari (10%) e polmonite (10%). Durante il trattamento in studio, i bambini con terapie concomitanti erano equamente distribuiti tra i tre gruppi. Quasi tutta la popolazione (98%) ha utilizzato il distanziatore.

Alla dodicesima settimana, il punteggio medio settimanale relativo alla sintomatologia diurna era simile tra i tre gruppi, con una differenza media di -0,08 (IC 95%: da -0,312 a 0,152) con tiotropio 2,5 µg vs placebo e di -0,048 (IC 95%: da -0,292 a 0,195) con tiotropio 5 µg vs placebo (valori negativi indicano un miglioramento della sintomatologia). La frequenza degli eventi avversi era leggermente più bassa nei bambini trattati con tiotropio [n= 20 sui 36 trattati con dosi di 2,5 µg (56%); n= 18 sui 31 trattati con dosi di 5 µg (58%)] rispetto al gruppo con placebo [n= 25 sui 34 non trattati (74%)]. La maggior parte degli eventi avversi era correlata all'asma, ma era di intensità lieve o moderata e nessun evento ha causato interruzione del trattamento. In termini di gravità, sono stati riportati eventi avversi gravi con

ricovero ospedaliero in tre bambini nel gruppo placebo, e nessun decesso. Gli eventi avversi segnalati più frequentemente in oltre il 10% dei bambini erano riacutizzazione dell'asma (17%), nasofaringite (14%) e piressia (12%).

Non sono emerse differenze significative tra i gruppi trattati e il gruppo placebo nè in termini di frequenza settimanale del peggioramento dei sintomi asmatici nè in termini di sintomi notturni, risvegli notturni e media settimanale dei giorni senza sintomatologia; un miglioramento della patologia rispetto al basale in termini assoluti è stato osservato in tutti e tre i gruppi. Allo stesso modo, in media la percentuale dei giorni in cui è stato necessario l'uso di albuterolo per il sollievo dei sintomi nell'ultima settimana era simile tra i tre gruppi, con almeno la metà dei pazienti che non ne hanno avuto la necessità.

Alla luce di una minore frequenza di eventi avversi in pazienti trattati con tiotropio, sono state effettuate analisi di regressione su tre *endpoint* compositi (riacutizzazione, peggioramento e riacutizzazione con polmonite) per confrontare l'effetto del farmaco sul tempo di insorgenza delle riacutizzazioni rispetto al placebo e sono state confrontate le relative curve di sopravvivenza. Il rischio di riacutizzazione e peggioramento dell'asma era significativamente ridotto nei gruppi trattati con tiotropio [dose di 2,5 µg: Hazard Ratio (HR) 0,46 (IC 95% 0,22-0,98), $p=0,044$; dose di 5 µg: HR 0,42 (0,19-0,94), $p=0,035$], ugualmente al rischio di riacutizzazione dell'asma con polmonite e peggioramento dell'asma [dose di 2,5 µg: HR 0,47 (0,23-0,98), $p=0,043$; dose di 5 µg: HR 0,40 (0,18-0,88), $p=0,022$].

Lo studio ha dimostrato l'efficacia del tiotropio, alle dosi giornaliere di 2,5 o 5 µg, nel ridurre il rischio di riacutizzazioni dell'asma in bambini minori di 6 anni con asma sintomatica persistente, a fronte di uno stesso profilo di tollerabilità del placebo. Tuttavia, non sono emerse differenze significative relativamente al punteggio ottenuto sulla sintomatologia diurna tra farmaco e placebo.

Parole chiave: tiotropio, asma sintomatica persistente, bambini, RCT di fase II/III.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Boehringer Ingelheim. Gli autori sono dipendenti o hanno ricevuto compensi dall'azienda stessa e da altre aziende.

Riferimento bibliografico

Vrijlandt EJLE, et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1–5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30012-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30012-2).

Poli-deprescrizione per la gestione della politerapia: efficacia e sicurezza

A cura del Dott. Luca Gallelli

L'aumento della durata della vita è accompagnato da una crescita senza precedenti di sottopopolazioni di grandi anziani, di pazienti con più comorbidità, demenza, fragilità (e disabilità), con un aumento del numero di farmaci prescritti (polifarmacia) e degli eventi avversi da farmaco. La deprescrizione è il processo di interruzione volontaria ed intenzionale di un farmaco o riduzione della sua dose per migliorare la salute della persona o ridurre il rischio di eventi avversi.

Scopo della presente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del poli-deprescribing (PDP) basata sul metodo Garfinkel in pazienti anziani in politerapia.

È stato effettuato uno studio longitudinale, prospettico e non randomizzato, condotto tra il 2009 e il 2016 in Israele. Lo studio ha arruolato pazienti anziani che assumevano almeno sei farmaci (esclusi vitamine, minerali, additivi alimentari, medicinali da banco e preparati topici). Sono stati, invece, esclusi pazienti con età < 66 anni, aspettativa di vita < 6 mesi e problemi di comunicazione del paziente / famiglia che potessero interferire con il follow-up. Era raccomandato un PDP di almeno 3 farmaci su prescrizione.

In accordo al metodo Garfinkel, quando diversi farmaci sono prescritti per la stessa indicazione, la PDP è applicata eliminando un farmaco alla volta (ad esempio, interrompere un farmaco antipertensivo a settimana fino ad ottenere una pressione arteriosa ottimale di 150/90). Il giudizio clinico e una strategia personalizzata basata sulle caratteristiche della malattia del paziente determinano quale farmaco interrompere per primo e, se necessario, quali farmaci prescrivere per nuovi diagnosi o sintomi. Lo studio ha previsto l'invio di una consulenza dettagliata al medico di famiglia, con raccomandazioni per la terapia farmacologica. Tutti i pazienti/famiglie sono stati contattati telefonicamente almeno una volta all'anno e i loro commenti registrati. A tutti i partecipanti è stato chiesto di valutare il cambiamento tra la visita basale e l'ultimo follow-up relativamente a diversi esiti clinici (soddisfazione generale, stato funzionale, mentale e cognitivo, qualità del sonno notturno, sonnolenza diurna, appetito e incontinenza), utilizzando una scala a 5 punti (1 = molto migliorato, 2 = migliorato, 3 = nessun cambiamento, 4 = peggiorato, 5 = molto peggiorato).

Tra aprile 2009 e gennaio 2013, la valutazione geriatrica completa è stata eseguita in 248 pazienti; di tali pazienti, 55 sono stati esclusi per i motivi sopra riportati. Il PDP è stato raccomandato nei restanti 193 pazienti. La polideprescrizione di 3 o più farmaci è stata applicata in 122 pazienti (gruppo PDP); l'interruzione di ≤ 2 farmaci è stata applicata in 55 pazienti 'non-responders' (gruppo NR). L'età media era pari a $83,4 \pm 5,3$ nel gruppo PDP e $80,8 \pm 6,3$ nel gruppo NR ($p=0,0045$). Il follow-up è stato, rispettivamente, pari a $43,6 \pm 14$ mesi (PDP) e $39,5 \pm 16,6$ mesi (NR) ($p=0,09$). La prevalenza della maggior parte delle malattie era paragonabile tra i due gruppi, ad eccezione di una maggiore prevalenza di demenza, incontinenza e declino funzionale nel gruppo PDP. Il principale ostacolo alla de-prescrizione era la reticenza del medico di famiglia ad adottare le raccomandazioni del PDP ($p<0,0001$). Al basale, il numero mediano dei farmaci in entrambi i gruppi era 10 (IQR da 8-12) ($p=0,55$). Nell'ultimo follow-up, il numero di farmaci era 11 (IQR 8-12) nel gruppo NR e 4 (IQR 2-5) nel gruppo PDP ($p=0,0001$). Il gruppo PDP mostrava un deterioramento significativamente inferiore (a volte addirittura un miglioramento) della soddisfazione generale, dello stato funzionale, mentale e cognitivo, della qualità del sonno, dell'appetito, del controllo degli sfinteri ed, al contempo, il numero di complicanze maggiori era ridotto significativamente ($p<0,002$ in totale); il tasso di ospedalizzazioni e la mortalità erano comparabili. Il miglioramento clinico si è verificato entro 3 mesi dalla de-prescrizione nell'83% dei pazienti ed è perdurato per ≥ 2 anni nel 68%.

In conclusione, lo studio suggerisce che gli effetti negativi, generalmente invisibili, della politerapia sono reversibili. Il PDP è ben tollerato e associato ad outcome clinici migliori rispetto a quanto osservato nei pazienti anziani che assumono tutti i farmaci solitamente indicati.

Lo studio presenta numerose limitazioni: questo studio non era un RCT; rappresenta l'esperienza di un solo geriatra (l'autore) in pazienti anziani selezionati da sé che hanno cercato una seconda opinione poiché erano insoddisfatti della loro situazione di salute. Pur considerando tali limitazioni, i risultati del presente studio dimostrano che il PDP si associa ad un miglioramento significativo della qualità della vita, rappresentando pertanto una prova reale degli effetti benefici della de-prescrizione in pazienti anziani in trattamento con oltre 5 farmaci.

Parole chiave: Anziani, politerapia, de-prescrizione, qualità della vita

Conflitto di interessi: L'autore non sembra avere conflitti di interesse e non ha ricevuto fondi per la stesura del manoscritto.

Riferimenti bibliografici

Garfinkel D. POLY-DE-PRESCRIBING TO TREAT POLYPHARMACY: EFFICACY AND SAFETY. *Ther Adv Drug Saf* 2018, Vol. 9(1) 25 -43 DOI: 10.1177/ 2042098617736192

Utilizzo dell'atezolizumab rispetto alla chemioterapia in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, trattati con derivati del platino (IMvigor211): uno studio clinico controllato, randomizzato, multicentrico, aperto e di fase 3*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Il carcinoma uroteliale avanzato ha una prognosi infausta con pochi pazienti che sopravvivono più di 5 anni dopo la diagnosi. La chemioterapia di prima linea basata sui derivati del platino può migliorare la sopravvivenza, ma la maggior parte dei pazienti presenta progressione della malattia. Gli schemi terapeutici per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico variano notevolmente. La vinflunina e i tassani sono comunemente usati, con dati clinici che mostrano una mediana di sopravvivenza globale di circa 6-7 mesi. Negli ultimi anni gli inibitori dei checkpoint hanno modificato la terapia del carcinoma metastatico uroteliale. L'atezolizumab, un anticorpo monoclonale, che inibisce il "programmed death-ligand 1" (PD-L1) lasciando intatta l'interazione PD-L2-PD-1, è efficace e ben tollerato in vari tipi di cancro incluso il carcinoma metastatico uroteliale. Sebbene l'atezolizumab abbia mostrato attività in pazienti con diversi livelli di espressione di PD-L1, il grado di risposta era notevolmente maggiore in caso di una maggiore espressione di PD-L1 sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore.

Scopo di questo studio clinico è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'atezolizumab rispetto ad un regime chemioterapico basato sull'utilizzo di derivati del platino in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico.

Lo studio IMvigor211 è uno studio clinico multicentrico, aperto, randomizzato di fase 3 che ha coinvolto 217 centri medici accademici e studi medici oncologici principalmente in Europa, Nord America, e in diverse regioni dell'Asia-Pacifico. Il protocollo di studio è stato approvato da comitati etici indipendenti di ogni Paese coinvolto nello studio. I pazienti eleggibili avevano un'età uguale o superiore ai 18 anni con carcinoma uroteliale metastatico con uno stato pari a 0 o 1 secondo "l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status" e un campione valutabile per PD-L1 (a prescindere dai gradi di espressione di PD-L1). I pazienti non avevano ricevuto più di due precedenti regimi chemioterapici ed avevano presentato progressione della malattia durante o dopo uno o più regimi a base di derivati del platino. Erano esclusi pazienti con precedenti malattie autoimmuni o coloro che avevano ricevuto terapie anti-CD137, anti-CTLA4, o anti-PD-L1/PD-1, nonché pazienti con metastasi cerebrali o disfunzioni renali o epatiche. Tra gennaio 2015 e febbraio 2016 sono state reclutati 931 pazienti suddivisi in due gruppi mediante randomizzazione: il gruppo atezolizumab (n=467) e il gruppo della chemioterapia (n=464). La randomizzazione era stratificata sulla base dell'espressione di PD-L1 (espressione <1% [IC0] o compresa tra 1% e <5% [IC1] delle cellule immunitarie infiltranti il tumore vs ≥5% di cellule immunitarie infiltranti il tumore [IC2/3]), tipo di chemioterapia (vinflunina vs taxani), metastasi epatiche (si vs no), e numero di fattori prognostici (nessuno vs uno, due o tre—definiti come il tempo trascorso dopo una precedente chemioterapia <3 mesi, ECOG performance status ≥1, e emoglobina <10 g/dL). L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS). I criteri di valutazione dei campioni di tumore erano designati come IC2/3, IC1, o IC0. I pazienti ricevevano atezolizumab 1200 mg o chemioterapia (vinflunina 320 mg/m², paclitaxel 175 mg/m², o docetaxel 75 mg/m²) per via endovenosa ogni 3 settimane fino al manifestarsi di tossicità, progressione della malattia o ritiro del consenso informato.

Nella popolazione IC2/3 (n=234), la OS non differiva significativamente tra i pazienti del gruppo atezolizumab e quelli del gruppo della chemioterapia (mediana di 11,1 mesi [95% CI 8,6-15,5; n=116] vs 10,6 mesi [8,4-12,2; n=118]; hazard ratio stratificato [HR] 0,87, 95% CI 0,63-1,21; p=0,41), precludendo così ulteriori analisi statistiche. Il grado di risposta oggettiva era simile tra i gruppi di trattamento nella popolazione IC2/3: 26 (23%) su 113 pazienti valutabili nel gruppo dell'atezolizumab rispetto a 25 (22%) su 116 pazienti nel gruppo della chemioterapia. La durata della risposta era numericamente maggiore nel gruppo dell'atezolizumab rispetto a quello della chemioterapia (mediana 15,9 mesi [95% CI 10,4 a non valutabile] vs 8,3 mesi [5,6-13,2]; HR 0,57, 95% CI 0,26-1,26). Nella popolazione intention-to-treat, i pazienti che ricevevano atezolizumab presentavano un minor numero di

eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento rispetto al gruppo della chemioterapia (91 [20%] su 459 vs 189 [43%] su 443 pazienti), così come si osservava un minor numero di eventi avversi che portavano all'interruzione del trattamento (34 [7%] vs 78 [18%] pazienti). La somministrazione di atezolizumab non era associata ad una sopravvivenza globale significativamente maggiore rispetto al regime chemioterapico in pazienti con carcinoma metastatico uroteliale refrattario al platino sovra-esprimente PD-L1 (IC2/3). Tuttavia, il profilo di sicurezza per atezolizumab era favorevole rispetto alla chemioterapia. L'analisi esplorativa della popolazione intention-to-treat dimostrava che l'atezolimumab era ben tollerato, e con una durata della risposta perfettamente corrispondente ai precedenti studi di fase 2 condotti in questa popolazione.

Conclusione: I risultati dello studio di fase 3 IMvigor211, dimostrano che La somministrazione di atezolizumab non era associata ad una sopravvivenza globale significativamente maggiore rispetto al regime chemioterapico in pazienti con carcinoma metastatico uroteliale refrattario al platino sovra-esprimente PD-L1, pur presentando un profilo favorevole di tossicità.

Riferimento bibliografico: Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial

Authors: Thomas Powles, Ignacio Durán, Michiel S van der Heijden, Yohann Loriot, Nicholas J Vogelzang, Ugo De Giorgi, Stéphane Oudard, Margitta M Retz, Daniel Castellano, Aristotelis Bamias, Aude Fléchon, Gwenaëlle Gravis, Syed Hussain, Toshimi Takano, Ning Leng, Edward E Kadel III, Romain Banchereau, Priti S Hegde, Sanjeev Mariathasan, Na Cui, Xiaodong Shen, Christina L Derleth, Marjorie C Green, Alain Ravaud

www.thelancet.com Published online December 18, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X)

Conflitto di interessi: TP ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Roche e AstraZeneca, e compensi da: Roche, Bristol-Myers Squibb e Merck. ID ha ricevuto compensi da Jansen, Roche, Amgen, e Novartis nonché rimborsi per viaggi ed alloggi da Astellas. MSvdH ha ricevuto un finanziamento per la ricerca da Astellas, rimborsi per la cura dei pazienti e per la gestione dei dati dello studio da Roche-Genentech, compensi da Roche-Genentech, Astellas, e AstraZeneca. YL ha ricevuto compensi da Roche, Sanofi, Astellas, Janssen, iPSEN e Bristol-Myers Squibb, nonché un finanziamento per la ricerca da Sanofi. SO ha ricevuto compensi da Roche, Novartis, iPSEN, Bristol-Myers Squibb e Bayer. AB ha ricevuto compensi da Roche, Novartis, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, e AstraZeneca; finanziamenti per la ricerca da Novartis e Pfizer da Roche. AF ha ricevuto compensi da Janssen, Pfizer, Roche, AstraZeneca, MSD, Pierre Fabre, e rimborsi per spese di viaggio e di albergo da Janssen, Pfizer, MSD, Roche, AstraZeneca, e Pierre Fabre. SH ha ricevuto compensi per consulenza da Roche, Merck, AstraZeneca, Pierre Fabre, Bayer, Janssen, Bristol-Myers Squibb, nonché finanziamenti per la ricerca da Cancer Research UK, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly. TT ha ricevuto compensi da Daiichi-Sankyo. NL, EEK, RB, PSH, SM, NC, XS, CLD, e MCG sono dipendenti della Genentech e possiedono azioni della Roche. AR ha ricevuto compensi e rimborsi per il viaggio a l'alloggio da Pfizer, Novartis, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Roche, MSD, iPSEN nonché finanziamenti per la ricerca da Pfizer. NJV, UDG, MMR, DC, GG non dichiarano conflitto d'interessi.

Aggiunta di un immunosoppressore dopo la perdita di risposta clinica alla monoterapia con anti-TNF alfa nella malattia infiammatoria intestinale: uno studio di 2 anni

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (anti-TNFa) rappresentano la base della terapia per le forme moderate o gravi di malattia infiammatoria intestinale (IBD). Sfortunatamente, nonostante la loro ben nota efficacia, il 10%-15% dei pazienti non risponde alla terapia di prima linea e circa il 40% perde la risposta nel tempo dopo una terapia di induzione e mantenimento di successo. Al fine di migliorare gli esiti clinici a lungo termine, alcuni clinici hanno proposto l'utilizzo di una terapia combinata de novo, basata su un anti-TNFa più un

immunosoppressore (IM) in pazienti naïve alla terapia con biologici. Lo studio SONIC ha dimostrato che infliximab (IFX) in terapia combinata con azatioprina (AZA) era la strategia con risultati migliori per la malattia di Crohn (CD). Risultati simili sono stati ottenuti dallo studio UC SUCCESS nella colite ulcerosa (UC).

Questi risultati potrebbero dipendere dal fatto che la terapia con IM riduce la formazione di anticorpi diretti contro il farmaco anti-TNF α , che riducono o eliminano i livelli circolanti del biologico. Sebbene la terapia combinata sia stata studiata principalmente con IFX, ed in parte anche con adalimumab (ADA) o golimumab (GOL), vi è evidenza che l'efficacia degli agenti anti-TNF α sottocutanei potrebbe essere correlata anche con i livelli di farmaco circolante. Tuttavia, l'uso di una terapia combinata de novo non è ancora riconosciuta come strategia ottimale. Ciò può essere spiegato da problemi di sicurezza quali il rischio di infezioni e linfoma associati a questo approccio combinato, e da dubbi sulla sua efficacia complessiva. Inoltre, un recente studio francese ha dimostrato che iniziare con la monoterapia con anti-TNF α piuttosto che con una terapia di combinazione con IM, non peggiora l'esito della malattia a lungo termine nei pazienti con CD.

Nei pazienti in monoterapia con anti-TNF α , le possibili opzioni per ottenere una remissione clinica dopo la perdita di risposta includono l'ottimizzazione della dose (cioè l'aumento della dose o la riduzione degli intervalli di somministrazione), il passaggio ad un diverso anti-TNF α o lo "scambio" a un biologico con un diverso meccanismo d'azione (come per esempio Vedolizumab e Natalizumab). Il 50%-70% dei pazienti con perdita di risposta all'IFX risponde ad un aumento della dose, mentre il passaggio ad un diverso anti-TNF α è efficace in circa il 50% dei casi. L'aggiunta di un IM dopo la perdita di risposta alla monoterapia anti-TNF α è considerata una strategia emergente in questo contesto, ma i dati su questo argomento sono ancora limitati.

Questo studio ha valutato per un arco temporale di 2 anni l'efficacia e la tollerabilità della combinazione di immunosoppressori e terapia biologica basata su inibitori del TNF alfa in pazienti affetti da IBD.

Questo studio è stato condotto presso la Divisione di Medicina Interna dell'Ospedale Villa Sofia-Cervello, a Palermo, in un centro di riferimento per le IBD. Da ottobre 2014 a ottobre 2016, sono stati inseriti in un database tutti i pazienti con CD o UC da moderata a grave che avevano perso la capacità di rispondere alla monoterapia con anti-TNF alfa, nonostante l'ottimizzazione dell'intensità della dose e che hanno ricevuto in associazione un IM. I soggetti con meno di 12 settimane di follow-up sono stati esclusi dall'analisi. La diagnosi di IBD doveva essere definita con i criteri prestabiliti sulla base di reperti clinici, endoscopici, istopatologici e radiologici.

Un precedente fallimento terapeutico con un IM non ne precludeva l'uso nella terapia di associazione, a meno che il farmaco era stato sospeso per intolleranza od eventi avversi. Le tiopurine sono state considerate la terapia d'associazione di prima linea, in particolare l'azatioprina (AZA). Il metotrexato (MTX) è stato utilizzato come agente di seconda linea, in particolare nei casi di precedenti eventi avversi ad AZA e/o mercaptopurina (6-MP) o nei casi di artropatia grave associata ad IBD. Il micofenolato mofetile (MMF) è stato impiegato in caso di intolleranza agli altri IM. La dose iniziale di AZA e 6-MP era di 50 mg/die per entrambi i farmaci, per 15 giorni e successivamente aumentato ad un massimo di 2-2,5 mg/Kg/die per AZA e 1-1,5 mg/Kg/die per 6-MP in caso di mancata risposta clinica. Il MTX sottocutaneo è stato somministrato ad una dose iniziale di 15 mg/settimana, eventualmente aumentata fino a 25 mg/settimana. La dose iniziale di MMF era 1000 mg/die poi titolato alla dose target di mantenimento di 1500 mg/die.

Sono stati raccolti per ciascun paziente alla baseline i dati demografici, lo stato di fumatore, il tipo di malattia (CD vs UC), la durata della malattia, l'estensione della malattia per la UC, la localizzazione e comportamento, precedenti resezioni dell'intestino tenue e coinvolgimento peri-ale per il CD, l'attività della malattia (espressa come indice Harvey-Bradshaw per il CD, come Mayo Partial Score per la UC e con i valori sierici di proteina C-reattiva per entrambe le patologie), l'attività endoscopica valutata entro 6 mesi prima dell'inizio della terapia di associazione, la presenza di manifestazioni extra-intestinali, l'eventuale presenza di terapia con prednisone concomitante ed il tipo di anti-TNF α utilizzato. Durante il trattamento di combinazione, i pazienti sono stati seguiti ogni 15 giorni durante il primo mese e successivamente mensilmente al fine di eseguire una rigorosa valutazione clinica e una pronta

registrazione di tutti gli eventi avversi. Sono stati considerati come endpoint clinici la remissione senza steroidi (indice Harvey-Bradshaw <5 per CD e Mayo Partial Score <2 per UC) e la risposta clinica (riduzione dell'indice Harvey-Bradshaw ≥ 3 per CD e Mayo Partial Score ≥ 2 per UC confrontato con il basale, con una concomitante riduzione della dose di steroidi fino alla loro interruzione entro 12 settimane).

Il fallimento del trattamento è stato definito come l'interruzione della terapia combinata a causa di eventi avversi od inefficacia clinica, la necessità di intervento chirurgico, l'incapacità di ridurre e/o interrompere gli steroidi, o la necessità di riprendere o aumentare la dose di steroidi dopo una loro riduzione. Il tempo minimo della terapia di associazione prima di prendere decisioni cliniche relative ad un eventuale cambiamento terapeutico è stato di 12 settimane, salvo reazioni avverse ai farmaci o la necessità di interventi chirurgici d'urgenza.

Le variabili continue sono state riassunte come media e deviazione standard, mentre le variabili categoriche come frequenza e percentuale. Sono stati utilizzati il Mann-Whitney ed il test del χ^2 per confrontare variabili continue o categoriche rispettivamente. Le seguenti variabili sono state valutate con un'analisi univariata: età, sesso, stato di fumatore, tipo di malattia (CD vs UC), durata della malattia, estensione della malattia per la UC, localizzazione della malattia, precedenti resezioni dell'intestino tenue e coinvolgimento peri-ale per il CD, Harvey-Bradshaw Index per il CD, Mayo Partial Score per la UC ed i valori sierici di proteina C-reattiva per entrambe le malattie, la presenza di manifestazioni extra-intestinali, l'utilizzo di prednisone al basale, la tipologia di anti-TNFa usato, il tempo tra l'inizio della terapia con anti-TNFa e l'aggiunta del IM, il tipo di biologico (endovenoso (IFX) vs sottocutaneo (ADA e GOL)) e l'IM utilizzato.

L'analisi di sopravvivenza è stata condotta utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Il log rank test è stato utilizzato per confrontare il tempo al fallimento del trattamento tra pazienti trattati con anti-TNFa IV o SC, e tra quelli con UC o CD. Sono stati considerati significativi valori di $P < 0,05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

In questo studio sono stati valutati 630 pazienti con IBD (488 con morbo di Crohn e 142 con retocolite ulcerosa) trattati con farmaci anti-TNFa. L'IFX (o suoi biosimilari) è stato utilizzato in 271 pazienti (186 Crohn e 85 retocoliti ulcerosa) ed interrotto in 107 (39,5%) a causa di inefficacia o eventi avversi; l'adalimumab (ADA) è stato impiegato in 438 pazienti (384 con Crohn e 54 con retocoliti) ed interrotto in 131 (29,9%); mentre il golimumab (GOL) è stato utilizzato in 26 pazienti con UC ed hanno interrotto il trattamento in 12 pazienti (46,2%). Di tutti questi pazienti, 46 (7,3% del totale, 33 con CD e 13 con UC) hanno aggiunto un IM dopo la perdita di risposta alla monoterapia con anti-TNFa. L'uso concomitante di steroidi (prednisone) all'inizio della terapia basale è stato riportato in 20 casi (43,5%, con una dose media di $16,2 \pm 10,6$ mg / giorno). La maggior parte dei pazienti (73,9%) stava effettuando una terapia biologica di seconda linea dopo un precedente fallimento del trattamento con anti-TNFa e 13 pazienti (28,3%) erano stati già trattati precedentemente con lo stesso IM impiegato durante la terapia di combinazione. Il tempo mediano tra l'inizio della monoterapia con anti-TNFa e l'aggiunta dell'IM era di 7 mesi. Trentuno pazienti (31 pazienti, il 67,4%) sono stati trattati con un anti-TNFa IV, mentre 15 (32,6%) sono stati trattati con un agente anti-TNFa SC (10 ADA e 5 GOL rispettivamente).

Le dosi di anti-TNFa sono state ottimizzate in tutti i pazienti, ad eccezione di 2 casi che non erano in grado di tollerare l'ADA e GOL. Le dosi medie di tiopurine utilizzate sono state inferiori a quelle considerate terapeutiche nell'IBD. Questo è stato anche confermato dal basso cambiamento del volume corpuscolare medio post trattamento (MCV), mostrando cambiamento medio rispetto al basale di 2,5 fL.

Dopo 4 settimane dall'inizio dell'IM, 45 (97,8%) pazienti sono rimasti in terapia di associazione, mentre 1 paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. La remissione clinica senza utilizzo di steroidi è stata raggiunta in 12 pazienti (26,1%), mentre è stata raggiunta una risposta clinica in 21 (45,6%). La dose media di prednisone nei pazienti con risposta clinica è stata di $3,6 \pm 6,7$ mg/die.

Dopo 12 settimane, 42 pazienti (91,3%) erano ancora in terapia di associazione, mentre 2 pazienti hanno interrotto a causa di inefficacia ed eventi avversi. Diciannove pazienti (41,3%) sono stati in remissione senza steroidi e 16 pazienti (38,1%) hanno avuto una risposta clinica dopo la completa interruzione della terapia steroidea.

La durata media del follow-up è stata di $12,8 \pm 7,3$ mesi. Il tempo mediano di raggiungimento della risposta clinica o di remissione senza steroidi è stato di 6 settimane (range, 2-16 settimane). Ventuno pazienti hanno interrotto il trattamento (15 a causa di inefficacia e 6 a causa di eventi avversi); altri 21 pazienti (45,7%) sono rimasti in terapia di associazione alla fine del follow-up. Di questi 15 (32,6%) hanno mantenuto una remissione senza steroidi, con una durata media dell'esposizione alla terapia combinata di $11,9 \pm 6,9$ mesi. Nei pazienti che hanno avuto risposta al trattamento, il valore mediano della proteina C-reattiva è diminuito bruscamente dal basale (13,2 mg/L, valori normali <5 mg/L) alla fine del follow-up (3,0 mg/L, $P=0,01$ rispetto al basale). Indipendentemente dalla risposta ai sintomi intestinali, 9 pazienti hanno avuto una brusca riduzione del dolore alle articolazioni. Non è stato identificato nessun fattore predittivo del successo della terapia combinata nell'analisi univariata. C'è stata una tendenza verso una maggiore efficacia nei pazienti trattati con IV rispetto agli agenti anti-TNFa SC (51,6% vs 33,3%), ma non significativa ($P = 0,39$).

Sono stati riportati eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento in 8 su 46 pazienti (17,4%). Un paziente ha avuto un'eruzione cutanea con ADA associato a MTX, una sindrome simil-influenzale e neutropenia con IFX e 6-MP, un paziente ha sofferto di anemia durante il trattamento con ADA e MTX, 2 hanno avuto un'epatite acuta (entrambi trattati con IFX e tiopurina), 1 ha avuto una grave polmonite durante il trattamento con IFX e MMF e ha richiesto il ricovero in ospedale, 1 ha avuto diarrea con IFX e MTX; ed infine 1 paziente ha avuto una reazione all'infusione su IFX e MTX.

L'aggiunta di un immunosoppressore è stata la strategia più efficace e sicura dopo la perdita di risposta alla monoterapia con anti-TNF alfa nelle malattie croniche intestinali. Anche basse dosi di immunosoppressore sono bastate ad ottenere delle risposte cliniche in circa il 50% dei pazienti con IBD non più rispondente agli anti-TNF alfa.

I dati presenti in letteratura non specificano chiaramente i tempi migliori per l'aggiunta di una terapia con immunosoppressore ad una terapia con anti-TNFa. Poiché il 50%-70% dei pazienti con una perdita secondaria di risposta all'anti-TNFa trova un beneficio clinico aumentando la dose del biologico, si ritiene che l'aggiunta dell'IM debba essere riservata a quei pazienti che non ottengono un beneficio clinico nonostante l'ottimizzazione dell'intensità della dose. L'aumento della dose di anti-TNFa è in grado di superare cause di non risposta alla terapia biologica quali anticorpi anti-farmaco e/o di aumentata clearance del farmaco mediata da fattori non anticorpali, come bassi livelli di albumina, dimensioni corporee, o alto carico infiammatorio. Inoltre, lo studio ha sottolineato la risposta relativamente rapida ottenuta con l'aggiunta dei immunosoppressori sebbene abbiano bisogno di tempo relativamente lungo (circa 12-16 settimane) prima che inizi la loro efficacia quando usati come monoterapia.

Lo studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, non è stato uno studio randomizzato e controllato ed è stato svolto in un unico centro, limitando la variabilità dei pazienti analizzati. In secondo luogo, i livelli sierici di anticorpi anti-farmaco non sono stati misurati per valutare l'utilità della terapia con immunosoppressori nel ridurre i livelli. Tuttavia, i buoni risultati ottenuti potrebbero servire per centri che mancano della possibilità di monitorare la concentrazione del farmaco nella pratica clinica comune. In terzo luogo, la durata del follow-up non è stata sufficiente per ottenere risultati a lungo termine. Un'altra limitazione risiede nell'assenza di dati endoscopici. Altro limite potrebbe essere l'utilizzo di basse dosi di immunosoppressori utilizzate specie all'inizio del trattamento combinato per limitare la tossicità del trattamento combinato.

Parole chiave:

Biologici, Immunosoppressori, Malattie Infiammatorie Intestinali, Efficacia, Eventi Avversi.

Conflitto di interessi:

Fabio Salvatore Macaluso ha ricevuto contributi da MSD e Takeda Pharmaceuticals. Sara Renna è stata membro dell'advisory board di AbbVie e MSD ed ha ricevuto contributi da AbbVie, MSD, Takeda Pharmaceuticals, Zambon. Mario Cottone ha ricevuto sostegno finanziario per l'organizzazione di un master di secondo livello sulle malattie infiammatorie intestinali da AbbVie, MSD, Takeda Pharmaceuticals e Sofar. Ambrogio Orlando è stato membro dell'advisory board di AbbVie, MSD, Takeda Pharmaceutical ed ha ricevuto contributi da AbbVie, MSD, Takeda Pharmaceuticals, Sofar, Chiesi.

Riferimenti bibliografici:

Macaluso FS, Sapienza C, Ventimiglia M, Renna S, Rizzuto G, Orlando R, Di Pisa M, Affronti M, Orlando E, Cottone M, Orlando A.

The Addition of an Immunosuppressant After Loss of Response to Anti-TNF α Monotherapy in Inflammatory Bowel Disease: A 2-Year Study.

Inflamm Bowel Dis. 2018 Jan 18;24(2):394-401. doi: 10.1093/ibd/izx010.

Bloccanti del canale del calcio (CCB) nella prevenzione secondaria cardiovascolare e rischio di eventi acuti: evidenza nel mondo reale da uno studio caso-controllo su anziani italiani ipertesi

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

I bloccanti del canale del calcio (CCB) possono essere divisi in quattro classi: diidropiridinici (DHPs) short-acting, DHPs long-acting, non-DHPs short-acting e non-DHPs long acting. Nonostante le formulazioni a rapido assorbimento e, in particolare, la nifedipina short-acting siano state messe in discussione, queste sono ancora utilizzate nella pratica clinica, e in particolare sono anche prescritte a pazienti anziani ad alto rischio cardio-vascolare.

Obiettivo di questo studio è stato quello di verificare nella pratica clinica italiana il rischio di eventi cardio-vascolari acuti, il numero di ricoveri per qualsiasi causa e la mortalità correlata all'uso di diverse classi di CCB.

Il manoscritto riporta l'esito di 3 studi effettuati su pazienti ipertesi anziani al fine di valutare gli eventi cardio-vascolari acuti (studio 1), il numero di ricoveri per qualsiasi causa (studio 2) e la mortalità (studio 3) correlata all'uso di CCB. Come controllo sono stati utilizzati pazienti ipertesi che avevano utilizzato CCB in passato e pazienti ipertesi a cui non erano mai stato prescritti CCB, al fine di evitare bias dovuti alla selezione di una popolazione intrinsecamente diversa (bias di diversa indicazione).

I dati sono stati ottenuti dai database (amministrativi, sanitari e prescrittivi) di tre regioni italiane (Lazio, Lombardia e Toscana) e 2 Aziende Sanitarie Locali (Caserta e Treviso) partecipanti al programma "Italian Group for Appropriate Drug Prescription in the Elderly" (I-GrADE), promosso dall'AIFA. I registri usati coprono il 35% della popolazione italiana.

Nello studio sono stati inclusi i pazienti di 65 anni o più anziani che sono stati ricoverati tra il 2008 e il 2010 per un evento cardio-vascolare. La data del primo ricovero è quella di entrata nello studio ("entry date"). Non sono entrati nello studio i pazienti morti durante il ricovero, con una diagnosi di tumore in anamnesi, o non seguiti per almeno 2 anni prima del ricovero. Degli altri pazienti, sono stati considerati per lo studio i pazienti con diagnosi di ipertensione nei due anni precedenti il ricovero e a cui era stato prescritto almeno una volta un CCB. Per gli studi 1 e 2, i pazienti sono stati considerati (data di uscita dalla studio) fino ad uno dei seguenti eventi: 1) un ulteriore ricovero per un evento cardio-vascolare acuto; 2) un ulteriore ricovero per una diagnosi di tumore; 3) morte; 4) mancata disponibilità dei dati. Per lo studio 3, i pazienti sono stati considerati (data di uscita dalla studio) fino ad uno dei seguenti eventi: 1) un ulteriore ricovero per una diagnosi di tumore; 2) morte; 3) mancata disponibilità dei dati. Sono stati esclusi i pazienti in cui si è osservato una uscita dalla studio entro 15 giorni dall'inclusione nello studio. Per lo studio 1, sono stati studiati i pazienti con un secondo ricovero per un evento cardio-vascolare acuto ("case subjects 1"); per lo studio 2, sono stati studiati i pazienti che sono stati ricoverati una seconda volta ("case subjects 2"); per lo studio 3, sono stati studiati i pazienti deceduti ("case subjects 3"). Per ogni "case subject" (cioè per ogni paziente studiato), è stata presa in considerazione la data in cui è stato osservato l'evento sopra elencato ("index date"). Come controlli sono stati considerati i pazienti arruolati nello studio, il cui follow-up non era terminato prima del tempo durante il quale era stato valutato il paziente e alla data corrispondente a quella del "case subject", cioè alla "index date". Ogni "case subject" è stato accoppiato in modo random fino a 4 controlli. Nell'accoppiamento sono stati rispettati i criteri di territorialità, genere e mese e anno di ingresso nello studio. Questi criteri hanno reso possibile, dunque, che lo stesso soggetto sia stato considerato "case subject" in uno studio e controllo in un altro studio. Potenziali controlli che non hanno trovato un

accoppiamento con un "case subject" e "case subject" che non hanno trovato un accoppiamento con adeguati controlli sono stati esclusi dallo studio.

Per valutare se al momento della "index date" un paziente era trattato con CCB, è stata valutata la data dell'ultima prescrizione di CCB (acquisto in farmacia) e la dose giornaliera di CCB assunta dal paziente. Ciò ha permesso di stabilire se al momento della "index date" il paziente assumeva CCB ("current user") o no ("past user"). I "current user" sono stati ulteriormente classificati per l'utilizzo di DHP short-acting, DHP long-acting, non-DHP short-acting e non-DHP long acting (si rimanda al manoscritto per la classificazione di tutti i CCB e delle loro formulazioni).

Per ciascun "case subject" e i suoi controlli sono stati considerati anche: l'uso di CCB nei 6 mesi precedenti la randomizzazione nello studio, la gravità e il tipo della patologia cardio-vascolare, l'indice di comorbidità e l'utilizzo di altri farmaci anti-ipertensivi alla "index date".

Dopo l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione sono stati arruolati 25204, 19237 e 17996 "case subject" e 55325, 20102 e 45431 controlli nei 3 studi rispettivamente. Nei "case subject" era più frequente insufficienza cardiaca o aritmia in tutti gli studi, più frequente ischemia miocardica nello studio 1 e 3 e più frequente stroke nello studio 3. Anche sulla base dell'indice di comorbidità i "case subject" erano più fragili dei controlli. L'uso dei CCB nei 6 mesi precedenti l'arruolamento è risultato più frequente nei "case subject".

Rispetto agli eventi cardio-vascolari acuti che hanno portato ad un ricovero del paziente (studio 1), l'utilizzo di long-acting DHPs ("current user") è risultato associato ad una riduzione del rischio significativa [OR 0,88 (95% CI: 0,84-0,91)] mentre l'utilizzo di DHPs e non-DHPs short-acting ("current user") è risultato associato ad un aumento del rischio significativo [OR 1,77 (95% CI: 1,13-2,78) e OR 1,19 (95% CI: 1,07-1,31), rispettivamente]. In particolare, l'osservazione dell'infarto del miocardio, aritmia e insufficienza cardiaca è stata fatta più frequentemente nei "current user" di DHP short-acting che long-acting ($p < 0,05$). In modo simile, l'osservazione dell'aritmia e della insufficienza cardiaca è stata fatta più frequentemente nei "current user" di non-DHP short-acting che nei non-DHP long-acting ($p < 0,05$), mentre l'osservazione dell'infarto del miocardio è stata fatta più frequentemente nei "current user" di non-DHP long-acting che nei non-DHP short-acting ($p < 0,05$).

Rispetto a tutte le cause di ricovero (studio 2), l'utilizzo di DHPs long-acting ("current user") è risultato associato ad una riduzione del rischio significativa [OR 0,90 (95% CI: 0,88-0,93)] mentre l'utilizzo di DHPs e non-DHPs short-acting ("current user") è risultato associato ad un aumento del rischio significativo [OR 1,15 (95% CI: 1,04-1,27) e OR 1,23 (95% CI: 1,08-1,42), rispettivamente].

Rispetto a tutte le cause di morte, l'utilizzo di tutti i CCB, tranne i DHPs short-acting, ha portato ad una riduzione di rischio significativa. In particolare, OR uguale a 0,55 (95% CI: 0,54-0,58), a 0,62 (95% CI: 0,58-0,66) e a 0,83 (95% CI: 0,75-0,91) per i DHPs long-acting, i non-DHPs long-acting e i non-DHPs short-acting, rispettivamente.

I 3 studi dimostrano che l'utilizzo dei DHPs long-acting gioca un ruolo importante nella prevenzione secondaria degli eventi cardio-vascolari acuti e che questi farmaci sono i migliori tra i CCB nella prevenzione degli eventi cardio-vascolari secondari acuti, dei ricoveri e della morte per tutte le cause. Le conclusioni dello studio possono riferirsi solo ai pazienti anziani trattati con CCB per una prevenzione secondaria cardio-vascolare.

Gli studi qui presentati confermano anche i numerosi dati pubblicati da altri autori relativamente al fatto che l'utilizzo dei DHPs e non-DHPs short-acting comporta un aumentato rischio di ricovero sia per eventi cardio-vascolari che per tutte le cause. Nonostante questo rischio sia noto fin dal 1995, gli studi qui presentati mostrano che i DHPs short-acting sono ancora in uso nella pratica clinica italiana (anche se lo studio non è stato pianificato per dimostrarne la frequenza d'utilizzo di questi farmaci). Considerata l'età e il rischio cardio-vascolare di questi pazienti, la prescrizione dei DHPs short-acting è probabilmente inappropriata.

Comparando i DHPs long-acting con i non-DHPs long-acting, i primi risultano migliori dei secondi. D'altra parte, la differenza nel profilo di sicurezza è probabilmente da imputare alle differenti caratteristiche dei pazienti, considerate le differenti indicazioni delle due classi di farmaci.

Lo studio ha alcuni limiti, alcuni dei quali elencati di seguito. Non è stato possibile reperire dati relativi alla pressione arteriosa dei pazienti, per cui le differenze osservate potrebbero essere dovute ad una mancata risposta ai farmaci. Non è stato possibile reperire dati relativi allo stato

di salute immediatamente precedente la "index date"; dunque è possibile che i pazienti erano trattati con DHPs short-acting in seguito a complicanze sopraggiunte e non registrate nei database. Come in tutti gli studi di questo tipo, l'utilizzo di CCB era dedotto dall'acquisto del farmaco in farmacia ed è noto che acquisto non significa necessariamente utilizzo. Infine, meno del 0,5% della popolazione considerata era esposta ai DHPs short-acting alla "index date"; dunque i risultati relativi a questa classe potrebbero essere influenzati dal piccolo numero del campione.

Lo studio dimostra che le raccomandazioni già esistenti relative all'utilizzo dei CCB short-acting devono essere potenziate, spingendo i clinici all'utilizzo dei CCB long-acting.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse. Lo studio è stato sovvenzionato da AIFA (AIFA-FARM9LBBBL) e non da privati.

Parole chiave: Bloccanti del canale del calcio (CCB), anziani, studio nel mondo reale

Riferimenti bibliografici

Bettiol A et al. Calcium Channel Blockers in Secondary Cardiovascular Prevention and Risk of Acute Events: Real-World Evidence from Nested Case-Control Studies on Italian Hypertensive Elderly. Clin Drug Investig 2017 Dec;37(12):1165-1174. doi: 10.1007/s40261-017-0576-2.

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/info_farmaci

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 Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)

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/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.