



Newsletter numero 233 del 15.05.2018

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

- Confronto tra la triplice terapia "once daily" ad inalatore singolo e la duplice terapia in pazienti con BPCO: risultati dello studio IMPACT
- Uso di FANS nelle patologie muscolo-scheletriche in pazienti anziani con malattia cerebro-cardiovascolare
- L'uso italiano compassionevole di Sofosbuvir nei pazienti HCV in attesa di trapianto di fegato: un'esperienza nazionale di vita reale
- Pembrolizumab in associazione a chemioterapia nel carcinoma polmonare non-a piccole cellule
- Utilizzo delle statine e raggiungimento degli obiettivi lipidici in pazienti con alto o molto alto rischio cardiovascolare: risultati dalla medicina generale italiana
- Omalizumab in pazienti anziani con orticaria spontanea cronica: una esperienza italiana nella vita reale
- Supplementazione di vitamina D materna durante la gravidanza

Confronto tra la triplice terapia "once daily" ad inalatore singolo e la duplice terapia in pazienti con BPCO: risultati dello studio IMPACT*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia progressiva caratterizzata da una ostruzione al flusso aereo e dallo sviluppo progressivo di sintomi respiratori, quali tosse cronica, aumento della produzione di espettorato, dispnea e respiro sibilante. Le linee guida GOLD 2018 (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) raccomandano il trattamento con un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA), un agonista β_2 a lunga durata d'azione (LABA) in associazione ad un corticosteroide inalatorio (ICS) nei pazienti affetti da BPCO in stadio avanzato, con un elevato rischio di esacerbazioni e sintomi persistenti, nonostante la duplice terapia LAMA/LABA o ICS/LABA. Al fine di ottimizzare la terapia con broncodilatatori, migliorare la *compliance* del paziente alla terapia e la gestione complessiva della malattia nei pazienti con BPCO, recentemente sono stati sviluppati inalatori singoli contenenti un glucocorticoide inalatorio, un LAMA e un LABA. Inoltre, sebbene numerosi studi abbiano evidenziato gli effetti positivi sulla funzionalità polmonare e sui sintomi della BPCO con la triplice terapia inalatoria (erogata tramite inalatori multipli), i benefici della triplice terapia rispetto alla duplice terapia restano ancora incerti in pazienti con una storia di pregresse riacutizzazioni severe e frequenti. Pertanto, alla luce delle suddette evidenze, è stato condotto uno studio di fase IIIa atto a valutare il profilo rischio/beneficio della nuova triplice terapia a singolo inalatore in una popolazione di 10,355 pazienti affetti da BPCO in stadio avanzato.

L'obiettivo dello studio "*Informing the Pathway of COPD Treatment - IMPACT*" di seguito presentato è stato la valutazione dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità della triplice terapia a dose fissa e dei benefici rispetto alla duplice terapia in pazienti con BPCO di grado moderato/severo, con sintomi persistenti ed un elevato rischio di esacerbazioni per una durata di 52 settimane.

Per tale studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a bracci paralleli, sono stati arruolati pazienti di età superiore ai 40 anni, sintomatici con un CAT score (test di valutazione della BPCO) ≥ 10 ed un FEV1 stabilito sulla base degli episodi di riacutizzazione insorti nell'anno precedente l'arruolamento. In particolare, sono stati arruolati soggetti con FEV1 < 50% che avevano presentato almeno un episodio di esacerbazione di entità moderata o severa e soggetti con FEV1 compreso tra il 50% e l'80% che, invece, avevano una storia di 2 riacutizzazioni di grado moderato o 1 riacutizzazione di grado severo. I pazienti così arruolati sono stati randomizzati a ricevere le seguenti combinazioni a dosi fisse: fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (100/62,5/25 mcg), fluticasone fuorato/vilanterolo (100/25 mcg) e umeclidinio/vilanterolo (62,5/25 mcg). Ogni regime è stato somministrato per via inalatoria una sola volta al giorno mediante l'utilizzo di un singolo inalatore. La durata totale dello studio è stata di circa 55 settimane comprendente un periodo di "run-in" di 2 settimane seguito da 52 settimane di trattamento ed un periodo di follow-up di sicurezza di 1 settimana (giugno 2014 al luglio 2017 in 37 Paesi).

Al fine di valutare l'endpoint primario stabilito, ovvero il tasso annuale di esacerbazioni moderate o severe calcolato come numero di esacerbazioni durante il trattamento, è stato chiesto ai pazienti di registrare quotidianamente su un diario elettronico i sintomi e contattare lo sperimentatore entro due giorni da un eventuale peggioramento della sintomatologia. Le esacerbazioni sono state confermate dallo sperimentatore e classificate in base al grado di severità in lievi (trattate con un aumento del dosaggio di albuterolo), moderate (trattate con antibiotici o glucocorticoidi sistemici) e severe se hanno determinato ospedalizzazione o morte del paziente. Gli endpoint secondari sono stati suddivisi in due sottogruppi; nel primo sottogruppo sono stati inclusi gli endpoint sulla funzionalità polmonare, i sintomi e il tempo alla prima esacerbazione della BPCO, valutati mediante variazioni del FEV1 e del punteggio totale del questionario SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*). Nel secondo sottogruppo, invece, sono stati valutati il tasso annuale di esacerbazioni moderate o gravi e il tempo alla prima esacerbazione moderata o grave nei pazienti con conta eosinofila di almeno 150 cellule per microlitro al basale e tasso annuale di esacerbazioni gravi. Altri endpoint definiti dal protocollo includevano analisi della funzione polmonare, tempo alla morte per qualsiasi causa,

qualità della vita correlata alla salute, tutte le esacerbazioni (lieve, moderata o grave) nell'intera popolazione di pazienti e la dispnea in un sottogruppo di pazienti valutata secondo l'indice di dispnea di base e l'indice di dispnea di transizione (TDI). L'insorgenza di eventi avversi gravi e non gravi, polmonite, eventi cardiovascolari, fratture ossee ed altri eventi avversi di particolare interesse (eventi avversi prespecificati associati all'uso di glucocorticoidi inalatori, LAMA o LABA) sono stati documentati ad ogni visita; in particolare, le misurazioni elettrocardiografiche (ECG) e i segni vitali sono stati valutati allo screening e dopo 4, 28 e 52 settimane di trattamento. Le valutazioni cliniche (chimiche ed ematologiche), invece, sono state eseguite allo screening e a 16, 28 e 52 settimane. Le analisi di efficacia e sicurezza sono state effettuate sulla popolazione *intention-to-treat* (n=10,355) ad eccezione della valutazione della dispnea eseguita su un totale di 5,058 pazienti. La popolazione *intention-to-treat* è stata randomizzata come di seguito: 4151 pazienti trattati con la triplice terapia, 4134 trattati con fluticasone furoato-vilanterolo e 2070 trattati con umeclidinio-vilanterolo; tra i tre gruppi di trattamento non vi erano differenze clinicamente significative per quanto riguarda le caratteristiche demografiche basali, le riacutizzazioni della BPCO, la funzionalità polmonare e il punteggio CAT. All'arruolamento, il 38% dei pazienti stava ricevendo una triplice terapia (ICS inalatorio+LABA+LAMA) e il 36% era in trattamento con una duplice terapia (29% ICS+LABA; 8% LAMA+LABA).

Complessivamente, l'88% dei pazienti (n=9087) ha completato lo studio mentre il 77% dei pazienti (n=7991) ha completato lo studio mentre era in corso il trattamento farmacologico in esame. Dopo l'inizio del trattamento sperimentale, il tasso di interruzione prematura del trattamento è stato più basso nel gruppo con triplice terapia rispetto ai gruppi con duplice terapia; il 18% dei pazienti (n=758) si è ritirato dalla terapia triplice, il 25% (n=1040) da fluticasone furoato-vilanterolo ed il 27% (n=566) da umeclidinio-vilanterolo.

I risultati ottenuti hanno mostrato che il tasso annuale di esacerbazioni moderate o gravi è inferiore nei pazienti in trattamento con la triplice terapia rispetto a quelli trattati con duplice terapia, indipendentemente dal livello di eosinofili, sebbene una maggiore riduzione del tasso di esacerbazione sia stata osservata in pazienti con livelli di eosinofili di almeno 150 cellule per microlitro. Nel dettaglio, il tasso di esacerbazioni moderate o gravi è stato dello 0,91% in un anno nel gruppo fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo, 1,07% nel gruppo fluticasone furoato-vilanterolo (RR=0,85 vs triplice terapia, IC 95%, 0,80-0,90) e 1,21% nel gruppo umeclidinio-vilanterolo (RR=0,75 vs triplice terapia, IC 95%, 0,70-0,81). Invece, il tasso annuale di esacerbazioni gravi non è stato significativamente inferiore con la triplice terapia (0,13%) rispetto a fluticasone furoato-vilanterolo (0,15%, RR 0,87 vs triplice terapia, IC 95%, 0,76-1,01), ma è stato significativamente inferiore rispetto ad umeclidinio-vilanterolo (0,19%, RR 0,66 vs triplice terapia, IC 95%, 0,56-0,78). I pazienti in trattamento con la triplice terapia hanno mostrato, inoltre, un miglioramento delle funzionalità polmonare e della qualità della vita rispetto alla duplice terapia con fluticasone furoato-vilanterolo o con umeclidinio-vilanterolo.

Così come da protocollo, oltre agli endpoint primari e secondari, sono stati definiti altri endpoint tra cui la morte per qualsiasi causa durante il trattamento, tutte le esacerbazioni (lieve, moderata o grave) e la dispnea secondo la TDI. La mortalità per tutte le cause è stata significativamente inferiore con i regimi che includevano il fluticasone furoato (triplice terapia e fluticasone furoato-vilanterolo) rispetto a umeclidinio-vilanterolo (HR 0,58 vs triplice terapia, IC 95%, 0,38-0,88; HR 0,61 vs fluticasone furoato-vilanterolo, IC 95% , 0,40-0,93). Tali dati sono stati confermati anche dall'analisi di mortalità per cause specifiche che ha mostrato un più basso tasso di decessi per cause sia cardiovascolari che respiratorie nei gruppi trattati con glucocorticoidi inalatori rispetto al gruppo umeclidinio-vilanterolo. I risultati di sicurezza hanno evidenziato un profilo di tollerabilità della triplice terapia paragonabile a quello della duplice terapia. Eventi avversi gravi sono stati riportati nel 22% dei pazienti (n=895) trattati con triplice terapia, nel 21% (n=850) dei trattati con fluticasone furoato-vilanterolo e nel 23% (n=470) trattati con umeclidinio-vilanterolo; l'incidenza di interruzione o sospensione per tali eventi gravi è stata rispettivamente del 6%, 8% e 9%. Una maggiore incidenza di polmonite si è verificata nei gruppi in trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria rispetto al gruppo umeclidinio-vilanterolo, come previsto. Tuttavia, il tasso di polmonite è stato di 95,8, 96,6 e 61,2 eventi per 1000 pazienti-anno con terapia tripla, fluticasone furoato-vilanterolo e umeclidinio-vilanterolo, rispettivamente, mentre il tasso di riacutizzazioni di BPCO moderata o grave è stato di 922,8, 1051,5, e 1147,6 eventi per 1000 anni-paziente.

Lo studio IMPACT ha dimostrato una migliore efficacia della triplice terapia "once daily" fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo in termini di minore frequenza di riacutizzazioni di BPCO moderate o gravi e una migliore funzionalità polmonare e di qualità della vita correlata alla salute rispetto alla duplice terapia con fluticasone furoato-vilanterolo o umeclidinio-vilanterolo. La triplice terapia ha anche determinato un tasso più basso di ospedalizzazione a causa della BPCO rispetto a umeclidinio-vilanterolo in pazienti con BPCO moderata/severa.

Seppure i risultati dello studio siano contrastanti con quelli dello studio FLAME (secondo i quali la percentuale di esacerbazioni dei sintomi moderati o severi di BPCO siano superiori con la duplice terapia LAMA-LABA rispetto a ICS-LABA), gli autori sottolineano come punti di forza di tale studio l'ampio numero di pazienti arruolati, l'impiego di un diario elettronico per l'identificazione rapida dei sintomi suggestivi di una esacerbazione e la valutazione della qualità di vita che è risultata di valido aiuto per il clinico al fine di una migliore comprensione del trattamento.

Secondo gli autori dell'**editoriale di accompagnamento** (Suissa S et al.), lo studio IMPACT (il cui endpoint primario era di 0,91 per la triplice terapia e 1,21 per la duplice terapia LAMA-LABA, ossia il 25% più basso per la triplice, ma con rischio di insorgenza di polmonite del 50% più alta con la triplice terapia) offre il vantaggio di aver valutato lo *step-up* dalla duplice terapia verso la triplice terapia (questione dibattuta nelle linee guida GOLD 2018). Questo aspetto non è stato valutato in tutti gli altri studi, dove la triplice terapia inalatoria era confrontata o con la duplice terapia LABA-LAMA o la duplice terapia ICS-LABA o differenti LAMA o LABA in triplice terapia e gruppi di confronto. Nonostante ciò, è difficile interpretare i risultati dello studio IMPACT poiché quasi il 40% dei pazienti arruolati ha ricevuto il trattamento con la triplice terapia, più del 70% ha ricevuto un glucocorticoide inalatorio e sono stati inclusi probabilmente pazienti affetti da asma. Pertanto, per i pazienti assegnati al gruppo LAMA-LABA, molti dei quali stavano effettivamente riducendo il trattamento, il glucocorticoide inalatorio veniva bruscamente sospeso al momento della randomizzazione; questo potrebbe aver portato a riacutizzazioni della BPCO. Questo aspetto, insieme alla possibile inclusione di pazienti con asma, potrebbe spiegare il rapido aumento di esacerbazioni osservate nel primo mese dalla randomizzazione nel gruppo LAMA-LABA, mentre negli 11 mesi successivi l'incidenza di esacerbazioni con LAMA-LABA era praticamente identica alla triplice terapia. Tale fenomeno spiega probabilmente anche la più bassa incidenza di esacerbazioni con LABA-ICS rispetto a LAMA-LABA, dato diametralmente opposto allo studio FLAME. Pertanto, nonostante il vantaggio della semplicità d'uso della triplice terapia "a singolo inalatore", i dati ottenuti dallo studio IMPACT non rappresentano ancora una robusta evidenza al trattamento con la triplice terapia "a singolo inalatore" nella pratica clinica e i clinici dovrebbero fare ancora riferimento alle linee guida GOLD 2017, secondo le quali il passaggio alla triplice terapia dovrebbe avvenire solo nei casi in cui la duplice terapia LAMA-LABA sia stata portata a dosaggi massimi o limitata ai pazienti con BPCO sintomatica e frequenti esacerbazioni.

Parole chiave: fluticasone, umeclidinio, vilanterolo, BPCO, studio clinico di fase III

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla GlaxoSmithKline.

Referenze:

Lipson DA, et al; IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671-1680.

Suissa S et al. Making Sense of Triple Inhaled Therapy for COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1723-1724.

Uso di FANS nelle patologie muscolo-scheletriche in pazienti anziani con malattia cerebro-cardiovascolare*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Le ultime raccomandazioni sull'uso dei FANS per il trattamento di patologie muscoloscheletriche in pazienti ad alto rischio cardiovascolare ne limitano la somministrazione in pazienti con fallimento di una precedente terapia a base di paracetamolo in associazione o meno a farmaci oppiacei deboli, consigliando terapie di breve durata e ai minimi dosaggi efficaci. Inoltre, in questa popolazione dovrebbe essere preferito l'uso di naprossene, FANS più sicuro, e scoraggiato quello di FANS più cardiotossici, quali coxib e diclofenac. Nella popolazione anziana spesso coesistono patologie cerebro-cardiovascolari e importanti patologie muscoloscheletriche, quali artropatie, osteoartriti, gotta, che, in Italia, rappresentano le uniche condizioni per cui i FANS possono essere prescritti e rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In questo scenario, si rende necessario identificare un eventuale uso non razionale di questi farmaci ed eventualmente correggerne il comportamento prescrittivo.

Questo studio italiano riporta una stima del pattern di utilizzo dei FANS rimborsati dal SSN prescritti per il trattamento di patologie muscolo-scheletriche in un'ampia coorte di pazienti anziani con patologie cerebro-cardiovascolari.

Per il presente studio di coorte, retrospettivo, multi-database, sono stati analizzati database amministrativi di 5 agenzie sanitarie partecipanti al progetto I-GRADE (3 agenzie regionali: Toscana, Lazio e Lombardia; e 2 aziende locali: Caserta e Treviso), che complessivamente hanno fornito dati relativi ad una popolazione di oltre 20 milioni di abitanti, rappresentando oltre il 30% della popolazione italiana residente in tre diverse aree geografiche (Nord, Centro e Sud). In generale, ciascun database fornisce per ogni residente, tramite record-linkage, informazioni demografiche, sulle dispensazioni farmaceutiche rimborsate dal SSN e su eventuali ricoveri e dimissioni ospedaliere. Sono stati selezionati tutti i pazienti di almeno 65 anni di età, che nel periodo Gennaio 2008 - Dicembre 2011 avevano avuto una diagnosi ospedaliera di patologia cerebro-cardiovascolare. Sono stati inclusi solo i pazienti che erano registrati da almeno due anni e non avevano mai avuto una diagnosi di cancro. Sono stati monitorati per un anno dall'ingresso dello studio o fino all'insorgenza di una delle seguenti condizioni: evento acuto cerebro-cardiovascolare, cancro, decesso, fine dello studio (31 Dicembre 2012). Per ogni paziente è stata valutata l'esposizione a FANS per uso sistemico, tramite identificazione delle dispensazioni di medicinali codificate con ATC M01A* registrate nell'anno successivo alla diagnosi. Questo tipo di database non fornisce informazioni sull'indicazione d'uso dei farmaci. Tuttavia, alla luce di alcune considerazioni, ovvero che le banche-dati amministrative registrano solo dispensazioni farmaceutiche rimborsate dal SSN (quindi non includono farmaci da banco), che medicinali contenenti FANS possono essere rimborsati dal SSN solo se prescritti per il trattamento di patologie muscoloscheletriche (artropatie, osteoartriti, gotta) e del dolore neoplastico, e che, in accordo ai criteri di esclusione, la coorte non includeva pazienti con neoplasie, si può desumere che l'indicazione d'uso dei FANS in studio era il trattamento di patologie muscoloscheletriche.

Sono state valutate le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio, i trend di prevalenza d'uso espressi come percentuale di pazienti con almeno una prescrizione di FANS, il consumo giornaliero espresso in DDD (defined daily dose)x1000 abitanti/die. Per i pazienti con almeno due prescrizioni di uno stesso FANS è stato possibile calcolare la RRD (receiving daily dose) ovvero una stima approssimativa dell'esposizione giornaliera del paziente al FANS in base alla quantità di farmaco prescritta tra la prima e l'ultima dispensazione. È stato anche valutato l'uso dei FANS (prevalenza e consumo) nei nuovi utilizzatori, ovvero in pazienti che non avevano ricevuto alcuna prescrizione di FANS nei due anni precedenti l'arruolamento (data della diagnosi ospedaliera di patologie cerebro-cardiovascolari).

La popolazione complessiva inclusa nello studio comprendeva 511.989 pazienti anziani con patologie cerebro-cardiovascolari. Sebbene siano emerse differenze nell'uso dei FANS tra le diverse aree geografiche, con stime di prevalenza che variavano dal 20,8% nell'ASL di Treviso e al 47,8% nell'ASL di Caserta, è stato osservato un trend in diminuzione dell'utilizzo dei FANS omogeneo tra le varie aree geografiche, con prevalenze del 30,7% nel 2008 e del 23,3% nel

2011, eccetto che nella regione Lazio dove non si sono registrate variazioni. Nimesulide è stato il FANS più prescritto (nel 9,6% dei pazienti), seguito da diclofenac (7,5%), mentre il naprossene il meno prescritto 0,7%. I coxib sono stati utilizzati dal 3,8% della popolazione.

Il consumo giornaliero complessivo tra gli utilizzatori prevalenti variava da 29,9 DDD/1000ab/die registrate nell'ASL di Treviso a 67,1 DDD/1000ab/die registrate in regione Lazio. Nello specifico, il consumo medio giornaliero più alto di FANS è stato osservato per nimesulide, i coxib e diclofenac (10,6, 7,5 e 7,2 DDD/1000ab/die, rispettivamente), quello più basso per naprossene (1,3 DDD/1000ab/die). Nel tempo si è registrato un aumento del consumo giornaliero di FANS (da 35,6 a 77,2 DDD/1000ab/die) simile tra le diverse aree geografiche.

Circa il 10% dei pazienti con almeno due prescrizioni aveva una RDD>1, risultato che si è mantenuto costante nel tempo e tra le aree geografiche e che indica che la maggior parte di questi pazienti è stata esposta a dosi basse e/o a brevi trattamenti, mentre soltanto un paziente su 10 potrebbe essere stato trattato con alte dosi di FANS.

Dall'analisi ristretta ai nuovi utilizzatori è emerso che questi pazienti ammontavano al 6,2% della popolazione in studio, consumavano giornalmente in media 23,7 DDD/1000ab/die di FANS e iniziavano più frequentemente la terapia con diclofenac (18% nel 2008 e 21% nel 2011).

In conclusione, i FANS sono comunemente prescritti in Italia per il trattamento di patologie muscoloscheletriche in pazienti anziani con malattie cerebro-cardiovascolari, con stime che si raddoppiano al Centro e al Sud della penisola. Considerando le attuali raccomandazioni/controindicazioni sull'uso dei FANS, lo studio evidenzia un atteggiamento prescrittivo non appropriato con una prevalenza d'uso di nimesulide, coxib e diclofenac (quelli maggiormente sconsigliati) in pazienti ad alto rischio cerebro-cardiovascolare.

A fronte di possibili limitazioni intrinseche alla natura dei database utilizzati, lo studio vanta un'ampia e eterogenea numerosità campionaria.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dall'AIFA. Alcuni autori hanno ricevuto compensi da Commissione Europea, AIFA, MIUR, Ministero della Salute, e alcune aziende farmaceutiche. Altri autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: FANS, patologie cerebro-cardiovascolari, anziani, utilizzazione.

Riferimento bibliografico

Roberto G et al. NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease. Eur J Clin Pharmacol (2018) 74:637-643.

L'uso italiano compassionevole di Sofosbuvir nei pazienti HCV in attesa di trapianto di fegato: un'esperienza nazionale di vita reale

A cura del Prof Luca Gallelli

Il trattamento della cirrosi da epatite C (HCV) scompensata è cambiato drammaticamente dopo l'introduzione degli antivirali ad azione diretta (DAA) che assicurano elevati livelli di risposta virologica (SVR) fino al 75-90% nei pazienti con cirrosi di Child-Pugh B e C. Inoltre, il trattamento con DAA si associa ad elevata sicurezza, ed è oramai ben dimostrato che l'infezione da HCV può essere curata anche in pazienti in attesa di trapianto di fegato. In particolare, alcuni autori hanno dimostrato che in questi pazienti, il trattamento con DAAs si associa ad un miglioramento della funzionalità epatica, ad una riduzione della mortalità in lista d'attesa e persino al ritiro dalla lista dei trapianti. Malgrado ciò però le evidenze cliniche sono molto limitate.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti della somministrazione compassionevole di sofosbuvir/ribavirina nella vita reale di un'ampia coorte di pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato con o senza epatocarcinoma, inclusi nel programma

nazionale per l'uso compassionevole di sofosbuvir (ITACOPS)

E' stato effettuato uno studio clinico prospettico ed osservazionale nei pazienti inclusi nello studio ITACOPS tra Giugno e Dicembre 2014

Criteri di inclusione: età > 18 anni, registrazione in una lista d'attesa per trapianto epatico, cirrosi scompensata (Child-Pugh \geq B7) e epatocarcinoma all'interno dei criteri di Milano indipendentemente dalla gravità della malattia del fegato.

Criteri di esclusione: I pazienti sono stati esclusi se avevano un punteggio MELD \geq 25, una clearance della creatinina \leq 30 ml / min, in conformità con la scheda tecnica del farmaco, erano escluse le donne incinte / in allattamento e pazienti con anamnesi di allergia ai farmaci analoghi nucleosidici / nucleotidici.

Nel periodo di studio (Giugno 2014 – Dicembre 2014) sono stati arruolati 243 pazienti che, inclusi nelle liste d'attesa dei centri trapianti epatici italiani hanno ricevuto il trattamento sofosbuvir / ribavirina nell'ambito del programma nazionale ITACOPS.

Di questi 243 pazienti, 19 (7,8%) sono stati esclusi dall'analisi perché i dati erano insufficienti per valutare i risultati virologici e clinici.

Pertanto, sono stati valutati 224 con età mediana di 56 anni e di cui il 74% erano maschi. Il genotipo più frequente era il 1b (44%) seguito dal genotipo 3 e 1a.

Inoltre 107 pazienti (48%) avevano anche un epatocarcinoma. Il punteggio di MELD e Child-Pugh era più basso nei pazienti HCC rispetto ai pazienti non-HCC (MELD: 10.5 [6-23] vs 15 [9-24], Child-Pugh: 7 [5-12] vs 8 [7-12], rispettivamente). Nove pazienti erano anche positivi per l'anticorpo contro l'HIV e 4 per HBsAg.

Dei 224 pazienti inclusi, 198 hanno raggiunto la fine del trattamento, di questi 100 hanno ricevuto il trapianto durante il trattamento e 98 hanno completato il corso di trattamento senza trapianto epatico.

Dei 100 pazienti trapiantati, 51 erano negativi all'HCV-RNA per più di 4 settimane prima del trapianto epatico (risposta virologica sostenuta: 88%) e 49 negativi per meno di 4 settimane o erano ancora viremici al momento del trapianto: 34 pazienti hanno continuato il trattamento dopo il trapianto epatico (bridging therapy) (risposta virologica sostenuta: 88%), mentre 15 hanno interrotto il trattamento (risposta virologica sostenuta: 53%). 98 pazienti hanno completato il trattamento farmacologico sofosbuvir/ribavirina senza trapianto epatico (risposta virologica sostenuta: 73%). Nei pazienti con cirrosi scompensata (MELD basale \geq 15), un netto miglioramento dei punteggi si è verificato in circa il 50% dei casi e quasi il 20% dei pazienti scompensati senza epatocarcinoma ha raggiunto una condizione adatta per la esclusione dalle liste di trapianto.

In conclusione, il trattamento con l'associazione sofosbuvir/ribavirina è stato in grado di prevenire la reinfezione posttrapianto in quasi il 90% dei pazienti trattati. Inoltre, l'associazione sofosbuvir/ribavirina ha indotto una eradicazione virale associata ad un importante miglioramento della funzionalità epatica che in alcuni casi ha anche indotto una esclusione dalla lista dei trapianti.

Parole chiave: sofosbuvir-ribavirina, trapianto epatico, Epatite C, studio ITACOPS

Conflitto di interessi:

Questo studio non ha ricevuto alcun finanziamento e malgrado alcuni autori siano stati consultant per alcune aziende farmaceutiche, non sembra che gli stessi abbiano conflitti di interessi rilevanti.

Riferimenti bibliografici

Martini et al. The Italian Compassionate use of Sofosbuvir in HCV patients waitlisted for liver transplantation: a national real-life experience. 2018

Pembrolizumab in associazione a chemioterapia nel carcinoma polmonare non-a piccole cellule*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

L'utilizzo degli inibitori del programmed death 1 (PD-1) e del suo ligando PD-L1 rappresenta una terapia efficace per il trattamento del cancro dei polmoni non-a piccole cellule (NSCLC) metastatico privo di mutazioni per il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) o di mutazioni di ALK. L'utilizzo del Pembrolizumab (Keytruda, Merck), del nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb), e dell'atezolizumab (Tecentriq, Genentech) ha ricevuto approvazione come terapia di seconda linea. Il pembrolizumab ha sostituito la chemioterapia citotossica come trattamento di prima-linea nei pazienti in cui la percentuale di cellule tumorali con espressione di PD-L1 di membrana sia superiore al 50%. Tuttavia i pazienti con queste percentuali di espressione rappresentano una minoranza tra quelli con NSCLC. Poiché i pazienti con NSCLC ad uno stadio avanzato vanno incontro ad una rapida progressione della malattia, meno della metà di essi arriva a ricevere una terapia di seconda-linea. Regimi terapeutici di combinazione che includano un inibitore di PD-1 o PD-L1 possono aumentare notevolmente le possibilità di risposta ed aumentare la sopravvivenza.

Uno studio randomizzato di fase 2 con associazione di carboplatino più pemetrexed (Alimta, Eli Lilly) con o senza pembrolizumab ha mostrato dei livelli di risposta significativamente migliori ed una maggiore sopravvivenza libera da progressione con l'aggiunta di pembrolizumab rispetto alla sola chemioterapia.

Scopo di questo studio di fase 3 KEYNOTE-189 è stato quello di esplorare l'efficacia clinica della combinazione di pemetrexed e di un agente contenente platino in aggiunta a pembrolizumab o placebo in pazienti con NSCLC non squamoso con qualunque livello di espressione di PD-L1.

In questo studio clinico di fase 3, in doppio cieco randomizzato, erano reclutati 616 pazienti di età uguale o maggiore di 18 anni con NSCLC non squamoso metastatico senza mutazioni di EGFR o di ALK che non avevano ricevuto terapie precedenti. Erano esclusi pazienti che presentavano metastasi cerebrali, avevano una storia di polmonite non infettiva che richiedeva l'uso di glucocorticoidi, avevano una malattia autoimmune o ricevevano un trattamento sistemico immunosoppressivo. A causa di un elevato rischio di polmonite, erano esclusi anche 10 pazienti che avevano ricevuto più di 30 Gy di radioterapia al polmone nei 6 mesi precedenti. I pazienti eleggibili sono stati divisi in due gruppi (in un rapporto di 2:1) gruppo 1) 200 mg di pembrolizumab; Gruppo 2) placebo; entrambi somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane per un totale di 35 cicli. Tutti i pazienti ricevevano 4 cicli di cisplatino (75 mg/m²) o carboplatino (AUC 5 mg/ml/min) insieme a pemetrexed (500 mg/m²), somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane. Tutti i pazienti ricevevano una premedicazione con acido folico, vitamina B12, e glucocorticoidi somministrati in accordo con le linee guida previste per l'uso di pemetrexed. Il trattamento proseguiva fino a progressione accertata radio graficamente, effetti tossici inaccettabili, decisione del clinico o ritiro del consenso da parte del paziente. Nel caso in cui la tossicità fosse chiaramente attribuibile ad uno specifico agente la somministrazione di quel farmaco era interrotta. I pazienti del gruppo di placebo-combinazione in cui si verificava progressione passavano alla monoterapia con pembrolizumab. Gli end-points primari erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Gli end-points secondari erano il grado di risposta (la percentuale di pazienti con una risposta completa o parziale), la durata della risposta (tempo intercorso tra la prima risposta completa o parziale documentata fino alla progressione o al decesso), e la sicurezza. Dopo una mediana di follow-up di 10.5 mesi, il valore stimato di OS a 12 mesi era pari al 69.2% (95% [CI], 64.1 a 73.8) nel gruppo di pembrolizumab-combinazione verso il 49.4% (95% CI, 42.1 a 56.2) nel gruppo placebo-combinazione (hazard ratio per il decesso, 0.49; 95% CI, 0.38 a 0.64; P<0.001). Si osservava un miglioramento nella OS in tutte le categorie PD-L1 valutate. La mediana della PFS era pari a 8.8 mesi (95% CI, 7.6 a 9.2) nel gruppo pembrolizumab-combinazione e 4.9 mesi (95% CI, 4.7 a 5.5) nel gruppo placebo-combinazione (hazard ratio per la progressione della malattia o decesso, 0.52; 95% CI, 0.43 a 0.64; P<0.001). Eventi avversi di grado 3 o superiore si verificavano nel 67.2% dei pazienti nel gruppo pembrolizumab-combinazione e nel 65.8% dei pazienti del

gruppo placebo-combinazione. Nei due gruppi gli eventi avversi più comune erano nausea, anemia, e affaticamento. Gli unici eventi avversi riportati almeno nel 10% dei pazienti del gruppo pembrolizumab-combinazione erano diarrea e rash. Eventi avversi di grado 3 o superiore che erano riferiti in almeno il 10% dei pazienti del gruppo pembrolizumab-combinazione o del gruppo placebo-combinazione erano anemia (16.3% e 15.3%) e neutropenia (15.8% e 11.9%). L'unico evento avverso di grado 3 o superiore che era riferito più frequentemente nel gruppo pembrolizumab-combinazione era neutropenia febbrile. Danno renale acuto si verificava più frequentemente nel gruppo pembrolizumab-combinazione rispetto al gruppo placebo-combinazione (5.2% vs. 0.5%). Nel gruppo pembrolizumab-combinazione, il danno renale acuto era di grado 3 o superiore in 8 pazienti (2.0%) e portava a interruzione dalla terapia in 8 pazienti (2.0%); al tempo dell'analisi danno renale acuto di grado 3 o inferiore si era risolto o era in fase di risoluzione in 9 su 19 pazienti. Tre eventi avversi immuno-mediati (tutte polmoniti) erano causa di morte nel gruppo pembrolizumab-combinazione.

Conclusione: I risultati di questo studio di fase 3 KEYNOTE-189 indicano che in pazienti con NSCLC metastatico non squamoso senza mutazioni EGFR o ALK non trattato precedentemente, l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia standard con pemetrexed e un farmaco contenente platino determina un significativo aumento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chemioterapia. L'aggiunta di pembrolizumab sembra non aumentare significativamente gli eventi avversi comunemente associati alla chemioterapia.

Riferimento bibliografico: Response to Crizotinib in Advanced ALK-rearranged Non-Small Cell Lung Cancers with Different ALK-fusion Variants

Authors: L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, for the KEYNOTE-189 Investigators*

The New England Journal of Medicine, [https://DOI: 10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)

Conflitto di interessi: Lo studio è stato supportato dalla Merck. I conflitti d'interesse dichiarati dagli autori sono disponibili nella versione online NEJM.org

Utilizzo delle statine e raggiungimento degli obiettivi lipidici in pazienti con alto o molto alto rischio cardiovascolare: risultati dalla medicina generale italiana

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Nonostante la recente diminuzione della mortalità cardiovascolare (CV), la malattia cardiovascolare (CVD) continua a rappresentare la maggior parte dei decessi in Italia (circa il 38% dei decessi). La cardiopatia ischemica e l'ictus rimangono i principali problemi di salute pubblica. I tassi di mortalità per malattia coronarica (CHD) standardizzati per età sono stati rispettivamente 148,0 per 100.000 per gli uomini e 82,7 per 100.000 per le donne. È stato dimostrato che la riduzione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) con la terapia con statine riduce la mortalità e migliora significativamente il rischio di CVD, sia tra le popolazioni con CVD accertata che nei gruppi in prevenzione primaria. Molti italiani hanno alti livelli di lipidi se si considera che in uno studio osservazionale della popolazione generale italiana adulta di 40-79 anni, la proporzione di persone con ipercolesterolemia era del 55,6%. Le statine offrono benefici dimostrati: studi clinici randomizzati controllati mostrano che ogni riduzione di 1 mmol/l (circa 39 mg/dl) di LDL determina una riduzione del 22% degli eventi CV in diversi gruppi di rischio cardiovascolare, caratteristiche cliniche, demografiche e valori basali di LDL. Inoltre, i benefici sono maggiori usando una terapia con statine ad alta potenza, dimostrato di essere comunque ben tollerate e sicure. Tuttavia, in Europa, inclusa l'Italia, le statine rimangono marcatamente sottoutilizzate rispetto ad altre nazioni, nonostante sia stata stabilita nelle nuove linee guida cliniche una riduzione maggiore delle LDL.

Le statine sono raccomandate sia dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) che dalle linee guida italiane, come trattamento farmacologico di prima linea dell'ipercolesterolemia. Il seguente studio era stato condotto quando erano in vigore le linee guida sul trattamento del colesterolo ESC/EAS 2011, che raccomandavano ai pazienti con rischio CV molto elevato (definito come CVD nota, diabete mellito di tipo 1 o 2 con danno d'organo, malattia renale cronica (CKD), o rischio di CVD (scala SCORE) a 10 anni maggiore del 10%, di raggiungere un obiettivo di trattamento con LDL <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) o, quando questo obiettivo non poteva essere raggiunto, una riduzione del 50% rispetto ai livelli basali di LDL. Per i pazienti con rischio CV elevato (considerato come un rischio a 10 anni compreso tra il 5% ed il 10%) l'obiettivo del trattamento erano livelli di LDL <2,5 mmol/l (<100 mg/dl). Per stimare il rischio CV, le linee guida ESC/EAS del 2011 raccomandavano anche la misurazione del colesterolo lipoproteico non ad alta densità (non-HDL), in particolare nei pazienti con DM, sindrome metabolica o CKD, con obiettivi terapeutici di HDL <2,6 mmol/l e <3,3 mmol/l (<100 mg/dl e <127 mg/dl) per i pazienti a rischio CV molto alto e alto, rispettivamente.

Durante la fase analitica dello studio qui presentato erano state pubblicate le linee guida ESC/EAS aggiornate (2016), con differenze minime in merito alle raccomandazioni sulle statine e alle relative soglie di LDL consigliate. Le linee guida ESC/EAS affermano che è possibile raggiungere delle soglie con la monoterapia con statine nella maggioranza dei pazienti con un rischio CV elevato.

Nonostante i benefici dimostrati delle statine, il carico delle malattie cardiovascolari in Italia rimane elevato ed il raggiungimento dei livelli di colesterolo considerati ottimali in pazienti con malattia cardiovascolare accertata è limitato. Il presente studio ha valutato l'utilizzo della terapia ipolipemizzante in Italia nel 2015 rispetto alle linee guida ESC/EAS 2011. Sono state valutate come possibili indicazioni cliniche l'ipercolesterolemia eterozigote familiare (HeFH), la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), includendo la sindrome coronarica acuta (ACS), la malattia coronarica cronica (CHD), l'ictus, e la malattia periferica arteriosa (PAD) ed il diabete mellito (DM).

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo in pazienti italiani a rischio CV alto o molto alto utilizzando l'IMS Health Real World Database. Questo database includeva EMR (electronic medical records) anonimizzati di circa 750.000 pazienti provenienti da circa 700 medici generici italiani nel 2015. I dati demografici relativi agli EMR sono stati completati dai medici durante le visite in ambulatorio. Questo database di assistenza primaria rappresenta oltre il 2% della popolazione adulta italiana. Studi di validazione, confrontando le informazioni presenti in questo database con quelle disponibili presso l'Ufficio Nazionale di Statistica Nazionale e altre fonti epidemiologiche in Italia, hanno dimostrato che la popolazione del database era rappresentativa della popolazione generale in Italia per quanto riguarda l'età e la distribuzione sessuale e la prevalenza di condizioni croniche quali ipertensione, bronco pneumopatia cronica ostruttiva e DM. Il volume di prescrizione per le classi di farmaci selezionate, compresi i farmaci antinfiammatori non steroidei e le terapie psicotropiche, alimentari e cardiovascolari, era paragonabile all'utilizzo statistico nazionale.

I criteri di inclusione erano: una misurazione delle LDL valida nel 2015, età maggiore o uguale a 18 anni, la presenza di almeno una condizione di rischio CV alto e/o molto alto come definito dalle linee guida ESC/EAS 2011. I pazienti sono stati seguiti per almeno due anni prima della data indice per valutare gli effetti del trattamento con ipolipemizzante.

Sono stati poi riconosciuti sei gruppi di rischio CV alto/molto alto nel periodo precedente all'evento indice, classificati secondo questo ordine: 1) HeFH diagnosticato clinicamente, 2) ACS recente (infarto miocardico o angina instabile che ha richiesto il ricovero entro i 12 mesi precedenti la data dell'indice), 3) CHD cronica (storia di infarto, angina stabile o instabile, rivascolarizzazione coronarica o altra diagnosi di CHD), 4) ictus (incluso attacco ischemico transitorio), 5) PAD (malattia vascolare periferica da malattia aterosclerotica non coronarica, aneurisma dell'aorta addominale e stenosi dell'arteria carotidea), e 6) DM (includendo sia DM di tipo 1 che DM di tipo 2). Per semplificare l'analisi, i pazienti con ACS recenti, CHD cronica, ictus e PAD sono stati chiamati congiuntamente "ASCVD", mentre i pazienti con DM indicati come "non-ASCVD" ed i pazienti con HeFH sono presentati separatamente.

È stato considerato come corrente il trattamento ipolipemizzante se vi era evidenza di fornitura

di un farmaco della classe entro 30 giorni prima della data dell'indice. I pazienti sono stati considerati precedentemente trattati se con evidenza di fornitura per una prescrizione terapia più di 30 giorni prima della data indice. I pazienti non attualmente trattati e senza anamnesi di terapia con ipolipemizzanti alla data dell'indice o durante i 2 anni precedenti alla data indice sono stati considerati come privi di evidenza di trattamento.

Le terapie ipolipemizzanti sono state classificate come statine o non-statine. La terapia con statine, da sola o in combinazione con non statine, è stata ulteriormente stratificata come ad alta intensità (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) o intensità da bassa a moderata (tutte le altre statine e dosi). La terapia non basata su statina comprendeva ezetimibe, niacina (acido nicotinico), fibrati (gemfibrozil, fenofibrato, acido fenofibrico, ciprofibrato e bezafibrato) e sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colesevelam e colestipolo). Per questo studio sono state condotte analisi statistiche descrittive per le caratteristiche demografiche, cliniche e farmacologiche, l'utilizzo della terapia ipolipemizzante ed i livelli lipidici raggiunti, utilizzando proporzioni e media \pm deviazione standard (SD), a seconda dei casi. Tutte le analisi sono state condotte con SAS.

Sono stati inclusi 66.158 pazienti, comprendenti 2081 (3,1%) con HeFH, 36.120 (54,6%) con ASCVD e 27,957 (42,3%) con diagnosi esclusiva di DM. Tra le sottocategorie del gruppo ASCVD, l'ACS è stata identificata in 736 pazienti (1,1%), la CHD cronica in 19.622 (29,7%), l'ictus in 9721 (14,7%) e la PAD in 6041 (9,1%). L'età media dei pazienti inclusi era di 70,7 anni ed il 59,5% era di sesso maschile.

In totale il 53,3% dei pazienti era in terapia con ipolipemizzanti di cui 51,0% con statine (7,7% con statine ad alta intensità, 43,3% con statine di intensità da bassa a moderata) e 2,3% con farmaci alternativi. Le statine sono state per lo più prescritte in monoterapia (il 96,7% delle statine ad intensità elevata ed il 93,1% delle statine di intensità bassa a moderata). Circa il 2,8% dei pazienti con intensità di trattamento elevata ed il 6,5% con statine di intensità terapeutica da bassa a moderata, hanno assunto ezetimibe in combinazione.

Il 61,1% dei pazienti con ASCVD aveva ricevuto una terapia ipolipemizzante e il 58,9% assumeva statine. I pazienti con ACS avevano più prescrizioni di statine, seguite da quelli con CHD, ictus e PAD. Tra i pazienti con DM, il 42,4% aveva ricevuto un ipolipemizzante ed il 39,9% statine. Solo il 2,4% di questi usava statine ad alta intensità ed il 24,2% dei non trattati con statine ha ricevuto ezetimibe. Complessivamente il 57,5% non aveva prove d'uso di ipolipemizzanti alla data dell'indice, e di questi il 68,3% non ha avuto alcuna indicazione di aver avuto prescrizioni nei 2 anni precedenti. Il 64,7% dei pazienti HeFH era in terapia con ipolipemizzanti (62,5% statine). Il 20,3% dei pazienti con HeFH senza terapia corrente non aveva evidenza di trattamento nel periodo di 2 anni prima della data dell'indice.

Nella coorte globale, i valori medi di LDL (SD) erano di 2,7 (1,0) mmol/l, ed il 16,0% e il 45,0% hanno raggiunto gli obiettivi raccomandati dalle linee guida, ovvero livelli inferiori a 1,8 mmol/l e 2,5 mmol/l, rispettivamente in base alla categoria di rischio.

L'utilizzo di statine ad alta intensità rispetto alle statine di intensità da lieve a moderata migliorava il raggiungimento degli obiettivi terapeutici (34,1% vs 23,0% per LDL <1,8 mmol/l e 69,9% vs 61,3% per LDL <2,5 mmol/l).

Tra tutte le condizioni di rischio incluse nel gruppo ASCVD, le LDL erano più basse nei pazienti con ACS (2,1 mmol/l), seguiti dai pazienti con CHD (2,5 mmol/l), ictus (2,8 mmol/l) e PAD (2,9 mmol/l). Simili risultati sono stati ottenuti per la proporzione di pazienti con raggiungimento dell'obiettivo terapeutico dei livelli di LDL inferiori a 1,8 mmol/l (ACS 42,7%, CHD 22,7%, ictus 12,7% e PAD 11,1%). Si era dunque verificato un più alto raggiungimento degli obiettivi terapeutici di livelli di colesterolo LDL e non-HDL con trattamento più intenso in tutte le categorie incluse nel gruppo ASCVD.

Tra i pazienti con DM, il livello medio di LDL era di 2,7 mmol/l, con il 14,0% dei pazienti con LDL <1,8 mmol/l ed il 42,9% con LDL <2,5 mmol/l, raggiungendo simili obiettivi terapeutici usando statine di differente intensità.

Tra i pazienti con HeFH, i livelli medi di LDL erano di 5,4 mmol/l, con meno dell'1% dei pazienti che raggiungevano valori di LDL <1,8 mmol/l e <2,5 mmol/l.

Questo studio mostra che in Italia la terapia ipolipemizzante continua ad essere sottoutilizzata dai pazienti con rischio cardiovascolare alto o molto alto, nonostante l'efficacia dimostrata delle statine. L'utilizzo ottimale di statine, l'aggiunta di altri farmaci ipolipemizzanti come

l'ezetimibe o gli inibitori di PCSK9, e programmi di aderenza specifici, potrebbero migliorare il raggiungimento degli obiettivi lipidici e ridurre il rischio cardiovascolare in questa popolazione.

Il sottoutilizzo delle statine è un problema multifattoriale. Le decisioni sulle politiche di rimborso dei farmaci influiscono sul consumo delle statine. Come sottolineato da un documento intersocietario italiano ed in diversi studi italiani, l'aderenza è un altro elemento fondamentale alla base del sottoutilizzo. L'aderenza alla terapia con statine è stata definita da Maggioni et al. come il dosaggio giornaliero corretto al follow-up ad un 1 anno, è aumentata con l'uso di statine ad alta intensità rispetto a statine di intensità bassa-moderata (67,1% vs 38,9%). Tuttavia, lo studio presentato si basava sulle prescrizioni e non sull'effettivo utilizzo da parte del paziente.

Strategie per massimizzare l'uso di statine in pazienti ad alto rischio cardiovascolare sono fondamentali per ottenere la massima riduzione possibile degli eventi cardiovascolari. La terapia combinata basata su statine ed ezetimibe è stata dimostrata efficace per ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con un ACS recente in misura maggiore rispetto alla sola statina nello studio IMPROVE-IT. Stanno inoltre emergendo nuove classi di ipolipemizzanti come opzioni terapeutiche nei pazienti ad alto rischio. L'Agenzia europea dei medicinali ha approvato gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) alirocumab ed evolocumab. Questi farmaci hanno dimostrato di abbassare il colesterolo LDL del 50%-70% e mostrato anche benefici cardiovascolari.

Poiché lo studio ha valutato i pazienti seguiti dai medici di medicina generale, i risultati ottenuti potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti con rischio CV alto o molto alto trattati da uno specialista. In secondo luogo, l'uso di ipolipemizzanti era basato sulle prescrizioni, senza certezza di compliance del paziente. In terzo luogo, i dati dei pazienti sono stati forniti volontariamente dai medici di medicina generale. I medici potrebbero aver sottovalutato o classificato in modo errato pazienti in alcuni sottogruppi. Non sono stati identificati i motivi legittimi per la prescrizione di statine, come intolleranza o controindicazione. Infine, i pazienti sono stati selezionati in base alla disponibilità di una misurazione lipidica, che potrebbe non essere rappresentativa della popolazione totale di pazienti italiani a rischio cardiovascolare.

Non sono state eseguite analisi secondarie per sesso per il set di dati attuale, quindi questa può essere considerata una limitazione di questo studio oltre alla relativa distribuzione a favore della popolazione maschile, che era però già stata osservata in altri studi simili.

Parole chiave:

Malattia Cardiovascolare, Prevenzione, Colesterolo LDL, Statine, Ipolipemizzanti Orali

Conflitto di interessi:

Questo studio è stato finanziato da Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

I conflitti di interessi degli autori sono stati dichiarati nell'articolo nella sezione specifica "Conflict of interest".

Riferimenti bibliografici:

Arca M, Ansell D, Averna M, Fanelli F, Gorcyca K, Iorga ŞR, Maggioni AP, Paizis G, Tomic R, Catapano AL. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: Insights from Italian general practice.

Atherosclerosis. 2018 Apr;271:120-127. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.024. Epub 2018 Feb 17.

Omalizumab in pazienti anziani con orticaria spontanea cronica: una esperienza italiana nella vita reale

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il trattamento di prima linea dell'orticaria spontanea cronica (CSU) è quello antistaminico. Nel caso abbastanza frequente che gli antistaminici non siano efficaci, vengono tentate altri trattamenti con attività immunomodulante. È ben nota l'efficacia e la sicurezza dell'omalizumab nel trattamento della CSU. D'altra parte, il trattamento della CSU nell'anziano (over 65) è più complicata per le numerose comorbidità e la senescenza del sistema immunitario, con

problemi relativi alla sicurezza. In particolare, per diversi motivi in numerosi anziani è controindicato l'uso di antistaminici di prima generazione, glucocorticoidi e ciclosporina. Infine, gli anziani sono spesso esclusi dagli studi clinici.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'omalizumab in pazienti affetti da orticaria spontanea cronica (CSU).

Ventitre centri italiani sono stati coinvolti in questo studio osservazionale e retrospettivo tra il settembre del 2015 e l'agosto del 2017. Lo studio ha previsto un periodo di 4 settimane prima dell'inizio del trattamento, 24 settimane di trattamento e 16 settimane di follow-up. Sono stati reclutati pazienti con CSU refrattaria, definita come non responsiva agli antistaminici per almeno 6 settimane, un punteggio di attività quotidiana di orticaria (UAS) di almeno 4 e un punteggio di orticaria nella settimana precedente il trattamento (UAS7) di almeno 16. Nei pazienti è stata anche valutata la presenza di anticorpi anti-subunità alfa del recettore per Fcepsilon e i livelli di IgE.

Omalizumab è stato somministrato alla dose di 300 mg ogni 4 settimane per 24 settimane (primo ciclo). Se dopo il primo ciclo il punteggio UAS7 tornava simile a quello prima dell'inizio del trattamento entro la 40 settimana, è stato effettuato un secondo ciclo. Durante lo studio, i pazienti dovevano continuare il trattamento con antistaminici allo stesso dosaggio pre-trattamento. Inoltre, potevano aumentare il dosaggio degli antistaminici e/o assumere glucocorticoidi per ridurre i sintomi.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi: un gruppo includeva i pazienti di età compresa tra i 18 e i 64 anni; il secondo gruppo includeva i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Endpoint dello studio è stato vedere le differenze tra i due gruppi nel cambio del punteggio UAS7, del punteggio relativo al prurito (ISS) e il punteggio relativo alla frequenza dei rash cutanei alle settimane 4, 12, 24 rispetto alla visita di baseline. Altro endpoint dello studio è stato quello di verificare la differenza tra gli effetti avversi nei due gruppi. È stata valutata anche la differenza della percentuale di pazienti con un buon controllo dell'orticaria (UAS<6) e di quelli con una risposta completa (UAS7=0).

Sono stati reclutati un totale di 322 pazienti (età media 46 anni) che hanno ricevuto almeno una dose di omalizumab. Duecentonovanta pazienti appartenevano al primo gruppo e il 10% (32 pazienti) appartenevano al gruppo degli anziani. Il 6% dei pazienti (entrambi i gruppi) hanno abbandonato lo studio prima delle 24 settimane. Le caratteristiche della CSU sono risultate simili nei due gruppi, tranne per l'angioedema (meno presente nel gruppo dei giovani; circa un terzo e due terzi nei due gruppi, rispettivamente) e una leggera diversità (sempre relativa ad un quadro più grave negli anziani) rispetto all'uso di antistaminici ad alto dosaggio, i livelli di IgE, UAS7 e durata della CSU. Nei giovani si è riscontrato una maggiore percentuale di positività per anticorpi anti-tiroide.

In entrambi i gruppi è risultato diminuito UAS7 dopo 24 settimane. In particolare, si è osservata una riduzione uguale a 19,5 punti dopo 4 settimane in entrambi i gruppi, 22,6 (giovani) e 23,2 punti (anziani) dopo 12 settimane, 24,4 (giovani) e 26,3 punti (anziani) dopo 24 settimane. Risultati simili sono stati osservati per la diminuzione degli altri due punteggi (ISS e frequenza dei rash). Le lievi differenze tra giovani e anziani non sono mai risultate significative tranne per il prurito a 24 settimane (più alta differenza nel gruppo controllo), dopo correzione per sesso e centri partecipanti.

Anche relativamente alla percentuale di pazienti con UAS uguale o minore a 6 non si sono registrate differenze significative tra anziani e il gruppo di controllo alla settimana 4 (57,2% vs 68,7%; P=0,21), alla settimana 12 (72,9% vs 78,1%; P=0,52), alla settimana 24 (84,2% vs 83,3%; P=0,90) e alla settimana 40 (62,0% vs 60,0%; P=0,88). Stesso risultato è stato osservato per la percentuale di pazienti con UAS7=0: alla settimana 4 (38,3% vs 37,6%; P=0,93), alla settimana 12 (53,2% vs 62,5%; P=0,32), alla settimana 24 (67,8% vs 56,7%; P=0,22) e alla settimana 40 (44,3% vs 33,3%; P=0,41).

La media UAS7 è lentamente aumentata tra la settimana 24 e la settimana 40. Quindi, 119 pazienti (104 gruppo controllo e 15 anziani) sono stati ritrattati con omalizumab. D'altra parte 170 pazienti non hanno necessitato di trattamento (158 gruppo controllo e 15 anziani) alla settimana 40. Durante il trattamento di 24 settimane, la percentuale di pazienti con almeno 1 evento avverso è stata del 10% nel gruppo controllo e del 6,2% nel gruppo degli anziani

($P=0,53$). Diciannove pazienti hanno sospeso lo studio prima della fine delle 24 settimane. Di questi pazienti, 12 hanno avuto una progressione della patologia (11 del gruppo controllo, 1 del gruppo degli anziani), 2 pazienti (del gruppo controllo) hanno avuto eventi avversi, altri 2 (del gruppo controllo) sono stati persi al follow-up, 3 hanno avuto problemi personali (2 del gruppo controllo, 1 del gruppo degli anziani).

L'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata del 11,7% nel gruppo controllo e del 6,2% nel gruppo degli anziani ($P=0,35$). Gli eventi avversi più comuni sono stati emicrania, astenia e fastidi nel punto di inoculo del farmaco.

Gli autori sostengono che il loro studio è il primo a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'omalizumab negli anziani. La lieve diminuzione di risposta negli anziani rispetto al gruppo controllo potrebbe essere dovuta al gran numero di pazienti anziani affetti da angioedema. Infatti, è stata già descritta una diminuita risposta all'omalizumab nei pazienti affetti da angioedema.

Limiti dello studio sono il numero relativamente piccolo di pazienti anziani studiati e la limitata disponibilità di omalizumab per il trattamento a lungo termine in Italia.

Questo studio dimostra che l'omalizumab è efficace e ben tollerato dagli anziani affetti da orticaria spontanea cronica resistenti al trattamento con gli antistaminici non sedanti.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

Parole chiave: Omalizumab, orticaria spontanea cronica, Italian OCUREL Study

Riferimenti bibliografici

Nettis et al. Omalizumab in elderly patients with chronic spontaneous urticaria: An Italian real-life experience. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 120 (2018) 318-23.

Supplementazione di vitamina D materna durante la gravidanza

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La vitamina D regola l'omeostasi del calcio e del fosfato ed è ampiamente noto che una grave carenza di vitamina D (VDD) può causare rachitismo, osteomalacia e ipocalcemia neonatale. Clinicamente, l'ipocalcemia neonatale può causare convulsioni ed è stata associata a rammollimento e assottigliamento del cranio (craniotabes) e raramente cardiomiopatia dilatativa. Tuttavia, vi sono prove crescenti che suggeriscono che la VDD in gravidanza è associata a esiti clinici di ampia portata, comprese complicazioni ostetriche, parto prematuro e outcome avversi che colpiscono i sistemi scheletrico, immunitario e respiratorio.

Di conseguenza, una serie di linee guida nazionali e internazionali raccomandano la supplementazione di vitamina D durante la gravidanza o offrono indicazioni su deficienza e sufficienza, anche se vi è un dibattito considerevole riguardo alle soglie per VDD e sufficienza. La maggior parte raccomanda tra 400 e 600 UI (10-15 μg) di colecalciferolo al giorno per tutta la gravidanza, anche se ciò non è attualmente supportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Questo lavoro ha esaminato le evidenze per l'integrazione prenatale di vitamina D per prevenire le complicanze ostetriche e l'influenza della vitamina D sulla crescita fetale, con particolare attenzione allo sviluppo scheletrico.

Vitamina D in gravidanza: fisiologia ed epidemiologia

La vitamina D può essere ottenuta attraverso due vie: attraverso la dieta o attraverso la sintesi endogena. Nella dieta, può essere ottenuto come ergocalciferolo (vitamina D₂) da fonti vegetali, o colecalciferolo (vitamina D₃) da fonti animali. Tuttavia, la maggior parte è formata per via endogena all'interno della pelle dall'azione della radiazione ultravioletta B per convertire il 7-deidrocolesterolo in pre-vitamina D₃. La principale forma circolante, 25-idrossivitamina D [25(OH)D], prodotta attraverso l'idrossilazione della pre-vitamina D nel

fegato, rappresenta una riserva della forma attiva 1,25-idrossivitamina D [1,25(OH)₂D]. Il ruolo principale della circolazione della 1,25(OH)₂D riguarda l'omeostasi di calcio e fosfato, che si verifica in concomitanza con l'ormone paratiroideo (PTH).

Un basso livello di Ca²⁺ ionizzato sierico stimola il rilascio di PTH, aumentando il riassorbimento del calcio renale nel tubulo distale del rene, diminuendo il riassorbimento del fosfato del tubulo prossimale e aumentando la sintesi di 1,25(OH)₂D, che agisce, quindi, sugli enterociti intestinali per aumentare l'assorbimento di calcio proveniente dalla dieta, consentendo contemporaneamente la mobilizzazione indotta dal PTH di calcio e fosfato dalle ossa.

Durante la gravidanza, si verificano significative alterazioni del metabolismo del calcio e del fosfato, consentendo l'accumulo di calcio all'interno dello scheletro fetale, in particolare durante il terzo trimestre. Durante la gravidanza le concentrazioni di calcio ionizzato sierico materno rimangono pressoché stabili, mentre l'assorbimento intestinale del calcio aumenta e il calcio supplementare viene mobilizzato dallo scheletro materno. È probabile che la 1,25(OH)₂D abbia un ruolo importante in questi adattamenti, poiché la sua concentrazione totale aumenta durante il secondo e il terzo trimestre, anche se questo potrebbe essere il riflesso di aumenti delle proteine di legame all'inizio della gravidanza. Pertanto, la 1,25(OH)₂D libero è aumentata nel terzo trimestre rispetto a un'adattata ad uno stadio precoce di gravidanza. L'aumento di 1,25(OH)₂D sembra non essere guidato dal PTH, che rimane entro il normale range degli adulti durante la gravidanza, ma sembra possa essere influenzato dalla proteina PTH-correlata (PTHrP), che è elevata nella circolazione materna nelle prime fasi della gravidanza.

Ci sono prove che suggeriscono che la 1,25(OH)₂D può avere un ruolo nella tolleranza immunitaria in una donna incinta, per evitare il rigetto del feto. L'effetto sulla gravidanza del 25(OH)D, tuttavia, è meno compreso: alcuni studi dimostrano una riduzione durante la gravidanza, mentre altri mostrano differenze significative tra 25(OH)D pre-gravidanza, durante ogni trimestre e durante l'allattamento. Il feto dipende interamente dalla madre per l'approvvigionamento di 25(OH)D. Livelli biochimicamente bassi di 25(OH)D sono altamente prevalenti nelle donne in gravidanza, sebbene si utilizzino varie soglie di 25(OH)D per valutare una carenza. La pigmentazione della pelle scura e la copertura della pelle estesa (ad esempio per motivi religiosi o culturali) sono i più forti fattori di rischio per VDD, sebbene molte donne caucasiche siano anche carenti, in particolare a latitudini più elevate. In una coorte di donne prevalentemente caucasiche nel Regno Unito, il 31% aveva livelli sierici di 25(OH)D <50 nmol/l, e il 18% <25 nmol/l; mentre in una popolazione britannica etnicamente più varia, il 36% delle donne aveva livelli di 25(OH)D <25 nmol/l in gravidanza.

Esistono prove che suggeriscono che i limiti di <25 nmol/l come carenti e > 50 nmol/l come sufficienti potrebbero non essere rilevanti per la gravidanza. Unicamente in gravidanza, la conversione da 25(OH)D a 1,25(OH)₂D può essere ottimizzata a una concentrazione di 25(OH)D di circa 100 nmol/l. In uno studio, le donne in gravidanza integrate con 400, 2000 o 4000 UI/die, hanno raggiunto una sufficienza di vitamina D senza un aumento del rischio di tossicità nelle donne o nei neonati.

Studi randomizzati controllati hanno chiaramente dimostrato che la supplementazione di vitamina D in gravidanza può aumentare i livelli di 25(OH)D nella vena del cordone ombelicale e neonatali rispetto a placebo; tuttavia ciò varia da individuo a individuo. Nello studio MAVIDOS sull'assunzione di colecalciferolo 1000 UI a partire da 14 settimane di gestazione, i fattori significativamente associati con la risposta all'integrazione (25(OH)D alla 34^a settimana di gestazione) erano la stagione del parto, il valore basale di 25(OH)D alla randomizzazione e l'aderenza al trattamento. L'aumento di peso è stato negativamente associato ai livelli di 25(OH)D a 34 settimane, in accordo con precedenti osservazioni che suggerivano che un maggiore aumento di peso in gravidanza è associato a una riduzione della 25(OH)D tra la gravidanza precoce e tardiva, implicando che le donne che guadagnano più peso durante la gravidanza possono trarre beneficio da dosi più elevate di integratori.

Coerentemente con i risultati ottenuti negli adulti non gravidi, i fattori genetici giocano un ruolo nella risposta all'integrazione di vitamina D durante la gravidanza. I polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) nei o vicino ai geni nel metabolismo della vitamina D sembrano modificare la risposta all'integrazione di vitamina D in gravidanza. Diversi SNP sono associati ai livelli basali di 25(OH)D: le donne con alleli più "a rischio" possono quindi richiedere dosi di supplemento più elevate per ottenere la sufficienza di vitamina D in gravidanza.

Vitamina D e complicanze ostetriche

Numerosi studi osservazionali riportano associazioni tra 25(OH)D in gravidanza e una varietà di complicanze ostetriche, tra cui ipertensione gestazionale e pre-eclampsia, diabete gestazionale, tempi e modalità del parto.

Ipertensione gestazionale e pre-eclampsia

Alcuni studi hanno suggerito che lo stato di calcio materno potrebbe essere importante nell'eziologia del pre-eclampsia, poiché la supplementazione di calcio può ridurre il rischio di pre-eclampsia in particolare nelle donne con basso apporto di calcio. Inoltre, studi sull'uomo hanno dimostrato un'associazione tra carenza di vitamina D e disfunzione endoteliale, il che implica che la vitamina D ha un ruolo nella regolazione della conduttanza e della resistenza dei vasi sanguigni. Ciò fornisce un altro meccanismo mediante il quale una carenza di vitamina D potrebbe essere associata a pre-eclampsia; in effetti un sottostudio di un RCT di supplementazione di vitamina D in gravidanza ha dimostrato che la supplementazione ha influenzato la trascrizione del gene a livello di mRNA di fattori angiogenici (come il fattore di crescita vascolare endoteliale, VEGF), nella placenta umana.

I risultati di molti studi osservazionali su ipertensione gestazionale e pre-eclampsia sono in conflitto, in quanto alcuni dimostrano un'associazione inversa tra livelli materni di vitamina D e il rischio di pre-eclampsia e altri assenza di associazione. La più recente revisione sistematica e meta-analisi, pubblicata su BMJ nel 2017, ha dimostrato che la vitamina D non ha un'influenza significativa sul rischio di ipertensione gestazionale o pre-eclampsia. Nella metanalisi della UK Health Technology Assessment, ancora una volta, non è stata osservata una significativa riduzione del rischio di pre-eclampsia con livelli di vitamina D più elevati. Al contrario, un'altra meta-analisi di 9 studi sulla VDD e esiti della gravidanza, ha mostrato un'associazione significativa tra pre-eclampsia e insufficienza di 25(OH)D rispetto al gruppo di confronto, con un odd ratio pari a 1,79. Tuttavia, questo è apparso soggetto ad un particolare approccio analitico in quanto l'aumento del rischio di pre-eclampsia nella VDD è stato osservato solo in studi in cui il prelievo di sangue era successivo a 16 settimane di gestazione e quando il VDD era definito come 25(OH)D <75 nmol/l e non <50 nmol/l.

Un numero maggiore di studi che definiscono la VDD come 25(OH)D <50 nmol/l, hanno dimostrato un aumento del rischio di pre-eclampsia, che non è stato trovato quando la deficienza è stata definita come <38 nmol/l. Una revisione Cochrane recentemente aggiornata su supplementazione di vitamina D materna e infantile sugli outcome di salute ha incluso 15 studi, 9 che confrontavano gli effetti della supplementazione rispetto a non-supplementazione o placebo, e 6 che confrontavano gli effetti della vitamina D in combinazione con calcio rispetto a non-supplementazione. Solo 2 studi sono stati inclusi nell'analisi sulla pre-eclampsia, e dimostravano che, nel complesso, le donne che hanno ricevuto supplementi di vitamina D possono avere un rischio inferiore di pre-eclampsia (anche se borderline), rispetto a quelle che non ricevono alcun intervento o placebo (RR = 0,52) Tuttavia, più recentemente lo studio VDAART non ha mostrato differenze significative nell'incidenza di pre-eclampsia (come risultato secondario) in un gruppo di donne in gravidanza integrate con colecalciferolo.

Diabete gestazionale

Sono stati riscontrati risultati contrastanti su un'associazione tra livelli di 25(OH)D e rischio di diabete gestazionale, con alcuni studi che riportavano valori più bassi di 25(OH)D durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale, e altri che non mostravano differenze.

L'evidenza suggerisce che la vitamina D agisca su vari fattori associati alla propensione a sviluppare una ridotta tolleranza al glucosio, come la sensibilità all'insulina, sulla funzione β -cellulare e sulla secrezione di insulina. Tre separate meta-analisi di studi pubblicati hanno tutte concluso che le donne con diabete gestazionale avevano mediamente livelli inferiori di 25(OH)D rispetto alle donne normoglicemiche con una differenza media di 25(OH)D da 3,9 a 7,4nmol/l. Inoltre, queste meta-analisi suggerivano che il rischio di diabete gestazionale era aumentato del 40-60% nelle donne con VDD. Tuttavia, un'altra meta-analisi di 8 studi osservazionali non ha mostrato alcuna relazione generale tra livelli materni di 25(OH)D e il rischio diabete gestazionale. In una più recente metanalisi è stato dimostrato che la vitamina D riduce il rischio di diabete gestazionale (RR = 0,61) se venivano considerati tutti gli studi inclusi, mentre nessun effetto è stato osservato se venivano analizzati solamente gli studi con criteri di eleggibilità più rigidi.

Parto cesareo

È stato suggerito che una VDD possa ridurre la forza e il controllo dei muscoli pelvici. Tuttavia, ancora una volta, i risultati sono incoerenti. Parecchi studi che hanno valutato il 25(OH)D all'inizio della gravidanza (al momento dello screening per il diabete gestazionale) o al parto, segnalano un aumento del rischio di parto cesareo nelle donne carenti, mentre altri studi che misuravano la 25(OH)D nel primo trimestre non mostravano aumenti nel rischio.

Negli studi con supplementazione a dosi elevati di 25(OH)D (4000 UI al giorno contro 400 UI al giorno, il numero di tagli cesarei (con o senza travaglio) sono risultati significativamente ridotti nel gruppo ad alto dosaggio. Altri studi non hanno però riscontrato evidenze tali da supportare l'uso di vitamina D per ridurre i tassi di taglio cesareo.

Parto pretermine e salute neonatale

Diversi investigatori hanno riferito di associazioni tra basso stato materno della vitamina D e pretermine nascite, con alcuni che presentano l'ipotesi che l'infiammazione sistemica associata con uno stato basso livello di 25(OH)D, può accompagnarsi ad eventi che portano all'iniziazione della nascita pretermine, compresa la rottura della membrana e il controllo delle contrazioni uterine. Si sostiene quindi che i livelli di vitamina D valutati in uno stato di gravidanza avanzata sia un miglior predittore di termine rispetto alla gravidanza precoce. Nonostante questo, molti studi hanno concluso che i livelli materni di 25(OH) D non siano beneficamente correlato alla nascita pretermine. I confronti tra questi studi sono complicati dalle diverse definizioni di pretermine, carenza di 25(OH)D, tempi di misurazione ed etnia delle popolazioni tra gli studi. Ad esempio, uno studio ha riportato che solo le madri non bianche con 25(OH)D bassa avevano un aumento del rischio di parto prematuro a 26 settimane di gestazione. In una meta-analisi di tre studi, le donne che hanno ricevuto la vitamina D durante la gravidanza avevano un rischio più basso di avere una nascita pretermine rispetto a quelle che non l'avevano ricevuta o rispetto al placebo. Una meta-analisi di 3757 partecipanti provenienti da 13 studi non ha mostrato alcun effetto.

In uno studio su colecalciferolo da 4000 UI rispetto a placebo in donne pakistane gravide, la supplementazione con vitamina D non ha avuto alcun effetto sugli esiti materni o peso alla nascita o dimensione, ma ha avuto un benefico effetto sui marcatori della salute neonatale, come il punteggio Apgar a 1 e 5 minuti dopo il parto (Apgar a 1 minuto nel gruppo con vitamina D: $7.10 \pm 0,66$, rispetto al gruppo placebo $6,90 \pm 0,50$, $P=0,026$). In un altro studio randomizzato in India, è stata osservata una correlazione positiva tra lo stato materno di vitamina D e il punteggio Apgar dei bambini ($r = 0,325$, $P < 0,001$).

Ipocalcemia neonatale

L'ipocalcemia neonatale sintomatica è uno dei risultati fetali più affidabili associati alla VDD materna. Raramente è riportato nei bambini di madri bianche, e più comunemente si verifica nei neonati di madri con VDD più severa, spesso da gruppi etnici e culturali a più alto rischio. Sono stati riportati diversi studi di intervento che valutano l'effetto dell'integrazione di vitamina D sul Ca^{2+} del cordone ombelicale e nel siero neonatale, sebbene con risultati inconsistenti. Tali differenze potrebbero riflettere le variazioni nell'integrazione utilizzata; la maggior parte degli studi che utilizzavano un'integrazione orale settimanale o mensile ad alte dosi riportava effetti positivi dell'integrazione di vitamina D, mentre gli studi che utilizzavano integratori giornalieri di vitamina D tendevano a dimostrare un effetto nullo. Tuttavia, la supplementazione di vitamina D ha costantemente ridotto l'incidenza di ipocalcemia sintomatica nei tre studi in cui è stato riportato questo risultato. Pertanto, sebbene l'evidenza di modificazioni biochimiche misurabili all'omeostasi del calcio con supplementazione prenatale di vitamina D sia variabile, l'esito clinico dell'ipocalcemia sintomatica, è più coerente e giustifica l'uso routinario dell'integrazione prenatale della vitamina D.

Vitamina D e sviluppo fetale

Il feto assume ~ 30 g di calcio dalla madre per l'accrescimento e per consentire lo sviluppo scheletrico; infatti il rachitismo è stato riportato nei bambini nati da madri con VDD. Di conseguenza, è stato considerato un ruolo subclinico della vitamina D e/o del calcio nella crescita fetale e nello sviluppo osseo. È interessante notare che la supplementazione materna con il solo calcio non sembra avere effetti benefici sull'accumulo di minerali ossei fetali; uno studio recente ha suggerito effetti dannosi dell'integrazione di calcio materno sulla crescita

infantile nelle femmine in una popolazione gambiana particolarmente abituata a un basso apporto di calcio. Un'ipotesi è che la vitamina D possa avere un ruolo nella programmazione dello sviluppo fetale. Questa ipotesi è stata applicata alle associazioni tra lo stato materno della vitamina D e lo sviluppo della prole in vari contesti, con studi e prove in varie popolazioni che mostrano associazioni positive tra 25(OH)D e peso alla nascita, lunghezza e/o circonferenza occipito-frontale della testa e crescita postnatale. L'evidenza generalmente supporta che solo i livelli più bassi di 25(OH)D siano associati ad outcome di crescita fetale peggiori. Una meta-analisi di 27 diversi esiti neonatali ha dimostrato che la supplementazione di vitamina D porta ad un aumento del peso alla nascita e della lunghezza a 1 anno, una riduzione del rischio di neonati piccoli per età gestazionale e una riduzione del rischio di asma o sibilo da età 3 anni.

Sviluppo osseo

Studi osservazionali

Alcuni dati suggeriscono che l'esposizione alla vitamina D potrebbe influenzare l'accumulo di minerale osseo uterino a seconda della stagione. È stato osservato che in 71 neonati coreani, quelli nati nei mesi estivi avevano un contenuto minerale osseo di tutto il corpo dell'8% superiore rispetto ai bambini nati in inverno, dopo correzione per peso. Inoltre, nella stessa coorte, il 25(OH)D neonatale era positivamente correlato con il contenuto minerale osseo di tutto il corpo. Al contrario, gli stessi autori hanno scoperto che i neonati negli Stati Uniti che erano nati in estate avevano un contenuto minerale osseo inferiore rispetto ai neonati nati in inverno. Gli autori hanno proposto che queste differenze riflettano l'uso dell'integrazione di vitamina D nelle due popolazioni; la supplementazione è bassa durante la gravidanza in Corea, ma è una pratica standard dopo il primo trimestre negli Stati Uniti, dove non sono state osservate differenze di 25(OH)D materna per stagione di nascita. I dati del Southampton Women's Survey, nel Regno Unito, suggeriscono che il contenuto minerale osseo neonatale è più alto in estate rispetto alle nascite invernali. Studi successivi hanno utilizzato le misurazioni di 25(OH)D nel sangue materno o del cordone ombelicale come variabile di esposizione. In uno studio canadese, la 25(OH)D è stata misurata nel sangue cordonale venoso e utilizzata per dividere i bambini in due gruppi utilizzando un cutoff di 37,5 nmol/l. Il contenuto minerale osseo di tutto il corpo e del femore rispetto al peso corporeo erano significativamente più bassi nel sangue del cordone dei 18 neonati con valori inferiori di 25(OH)D, rispetto ai 32 neonati con la 25(OH)D sopra il cutoff.

Allo stesso modo, usando la media di due misurazioni della 25(OH)D nel siero materno all'inizio della gravidanza e 2 giorni dopo il parto, è stato osservato che il contenuto minerale osseo tibiale neonatale e l'area della sezione trasversale erano del 14 e 16% più alti, rispettivamente, nei neonati nati da madri con 25(OH)D sopra la mediana. Quando un sottogruppo di questi bambini è stato rivalutato a 14 mesi di età, la differenza nel contenuto minerale osseo tibiale non era più presente, ma il CSA tibiale è rimasto significativamente più alto in quelli nati da madri con maggiori livelli di vitamina D in gravidanza. Al contrario, quando sono state studiate 125 coppie madre-figlio in Gambia, non sono state osservate significative relazioni tra 25(OH)D (a 20 o 36 settimane di gestazione) e contenuto minerale osseo di tutto il corpo del neonato o l'area ossea a 2, 13 o 52 settimane di età. Tuttavia, in contrasto con gli altri studi, nessuna delle madri aveva un valore di 25(OH)D inferiore a 50 nmol/l, coerente con l'ipotesi che una mineralizzazione scheletrica più povera potesse verificarsi solo nei feti di madri con i più bassi livelli di 25(OH)D.

Sono state osservate correlazioni positive tra 25(OH)D materna misurata in tarda gravidanza e contenuto minerale osseo dell'intero corpo e zona ossea della colonna lombare, e densità minerale ossea dei figli a 9 anni in 198 coppie madre-figlio nel Regno Unito. È stato inoltre osservato che i bambini nati da donne che avevano assunto integratori contenenti vitamina D avevano un contenuto minerale osseo di tutto il corpo e una zona ossea più alti, ma non una densità minerale ossea areale. Allo stesso modo, è stata trovata una relazione positiva tra lo 25(OH)D materna a 18 settimane di gestazione e la massa ossea in giovane età adulta nella coorte Raine in Western Australia. Al contrario, le analisi che utilizzano lo studio di coorte del Regno Unito Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) non supportano questi risultati. Questi risultati contrastanti risentono, comunque, dei metodi analitici utilizzati, rendendo impossibile un vero confronto.

Studi di intervento

Nel 1983 fu pubblicato il primo studio di intervento per valutare l'effetto dell'integrazione prenatale della vitamina D sulla mineralizzazione delle ossa dei figli. In totale, 64 donne di etnia asiatica residenti nel Regno Unito hanno partecipato a uno studio non randomizzato: 19 hanno ricevuto un supplemento giornaliero contenente 1000 UI di vitamina D e calcio durante l'ultimo trimestre, mentre 45 non hanno ricevuto alcun supplemento. Non è stata osservata alcuna differenza significativa del contenuto minerale osseo dell'avambraccio della prole alla nascita. Altri studi sono stati pubblicati di recente sulla supplementazione di Vitamina D ed outcome postnatali dell'osso, di cui il più grande è lo studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo MAVIDOS sulla supplementazione di vitamina D prenatale da 14 settimane di gestazione fino al parto condotto in tre centri nel Regno Unito, che riporta un outcome della massa ossea neonatale. Complessivamente, 1134 donne con valori basali di 25(OH)D compresi tra 25 e 100 nmol/l sono state randomizzate a ricevere colecalciferolo 1000 UI/die o placebo. Sebbene non vi fossero differenze nel contenuto minerale osseo corporeo totale o spinale, nell'area ossea o nella densità minerale ossea tra i due gruppi in generale, è stata osservata un'interazione significativa tra la stagione di nascita e il gruppo di randomizzazione materna. Pertanto, contenuto minerale osseo corporeo totale e densità minerale ossea di tutto il corpo erano ~ 9 e 5% più alti, rispettivamente, nei bambini nati in inverno e nati da madri randomizzate a colecalciferolo rispetto a quelle randomizzate al placebo.

Due piccoli studi di intervento condotti in India ed Iran hanno valutato la massa ossea in neonati nati da madri riceventi vitamina D o placebo. Nello studio indiano è stato osservato che i bambini del gruppo placebo avevano misurazioni più elevate di contenuto minerale osseo corporeo totale e densità minerale ossea di tutto il corpo mentre nello studio iraniano non sono state trovate differenze significative.

L'evidenza derivante dagli studi osservazionali suggerisce, pertanto, che raggiungere livelli più alti di 25(OH)D in gravidanza potrebbe avere effetti benefici sullo sviluppo osseo della prole.

Vitamina D in gravidanza, epigenetica e plasticità evolutiva

La salute scheletrica di un individuo, è solo parzialmente spiegata da fattori genetici: vi sono prove crescenti del fatto che parte della varianza residua della densità minerale ossea e il rischio di fratture in età adulta possano essere spiegati dall'influenza dell'ambiente sull'espressione genica, sia nell'utero che nella prima età. Esistono prove che questo concetto di plasticità evolutiva può essere applicato nel caso delle azioni della vitamina D in utero direttamente o indirettamente sul feto in via di sviluppo. Vari studi sperimentali hanno chiaramente dimostrato che le alterazioni dei fattori dietetici della madre durante la gravidanza possono portare a cambiamenti nel fenotipo della prole e nell'espressione genica. È probabile che questi effetti siano sostenuti da meccanismi epigenetici, che sono essenziali per determinare quando e dove i geni sono espressi. La comprensione di questi processi epigenetici ha il potenziale per consentire strategie di intervento precoce per migliorare lo sviluppo precoce e successivamente la salute. In termini di legami tra livelli materni di 25(OH)D e la massa ossea della prole, vi è evidenza che questa associazione può essere mediata in parte attraverso le concentrazioni di calcio del cordone ombelicale e l'espressione di un particolare trasportatore attivo di calcio della placenta è stata positivamente associata alla massa ossea neonatale e con $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in studi sperimentali. Vi è una crescente evidenza che i meccanismi epigenetici come la metilazione del DNA possano essere alla base di tali osservazioni. Nel Southampton Women's Survey, la metilazione del DNA perinatale in due loci di interesse, CDKN2A, un elemento chiave nella senescenza cellulare e il gene del recettore X-recettore (RXRA) sono stati inversamente associati con il contenuto minerale osseo infantile corretto per le dimensioni del corpo a 4 anni. RXRA forma un eterodimero con il recettore della vitamina D ed è essenziale nell'azione nucleare di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Vi sono diverse prove a sostegno di una relazione positiva tra apporto di vitamina D e il peso della nascita e la massa ossea della prole, ma a causa di diversi dati contrastanti sono necessarie ulteriori indagini.

Parole chiave: insuline biosimilari, diabete, meta-analisi

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto consulenze ed onorari da alcune case farmaceutiche, anche se non correlati a questo lavoro.

Riferimento bibliografico:

Curtis EM. et al. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. British Medical Bulletin, 2018, 1 - 21.

doi: 10.1093/bmb/ldy010

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 Ilaria Campesi (Università di Sassari) 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) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

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.