



**Newsletter numero 235 del 15.06.2018**

---

**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

- Ramucirumab come terapia di seconda linea nel tumore gastrico metastatico: risultati real-world dello studio RAMoss
- L'uso di farmaci complementari e alternativi durante l'allattamento al seno: risultati dallo studio Herbal supplements in Breastfeeding InvesTigation (HaBIT)
- Prevenzione della pertosse: un problema irrisolto
- Revisione sistematica della letteratura sui fattori di rischio nella risposta clinica agli oppioidi nei pazienti di tutte le età con dolore cronico maligno e presentazione dello studio pediatrico STOP pain
- EXHANCE-12: studio di 1 anno di un nuovo sistema di somministrazione del fluticasone nella rinosinusite cronica
- Rapporto rischio/beneficio del trattamento a lungo termine con antipsicotici nei pazienti con schizofrenia: risultati di una revisione della letteratura

**Ramucirumab come terapia di seconda linea nel tumore gastrico metastatico: risultati real-world dello studio RAMoss***A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

Diversi farmaci sono in grado di migliorare la prognosi di pazienti con tumore gastrico (GC) dopo chirurgia, tuttavia la maggior parte dei pazienti presenta comunque progressione della malattia o recidive. Terapie di prima linea includono la somministrazione di due o tre farmaci e per pazienti HER2 positivi si somministra il trastuzumab in associazione alla chemioterapia. E' riportato che la somministrazione di irinotecano o tassani come terapia di seconda linea aumenta la sopravvivenza globale (OS). Ramucirumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano che inibisce selettivamente VEGFR-2, approvato dalla FDA e dalla EMA come trattamento standard di seconda linea per GC avanzato, successivamente a due studi clinici registrativi. In questi studi di Fase III, i pazienti con progressione di malattia dopo terapia con fluoropirimidina e agenti del platino sono stati trattati con ramucirumab o placebo (studio REGARD), o con combinazione di ramucirumab più paclitaxel o più placebo più paclitaxel (trial RAINBOW). Entrambi gli studi hanno riportato risultati positivi in termini di OS e di tollerabilità per ramucirumab.

Al fine di colmare le evidenze circa il profilo di efficacia e tollerabilità di ramucirumab con o senza paclitaxel nella reale pratica clinica, è stato condotto uno studio clinico multicentrico, osservazionale e retrospettivo (RAMoss), focalizzato sulla valutazione "real world" della terapia con ramucirumab.

Dall'ottobre 2014 al febbraio 2016, sono stati reclutati 167 pazienti, con diagnosi di adenocarcinoma gastrico metastatico o non resecabile o adenoma della giunzione gastroesofagea (GEJ), che avevano ricevuto almeno una dose di ramucirumab. Altri criteri di inclusione erano: età  $\geq 18$  anni (età media 61 anni); performance status (PS) di 0 o 1; adeguata funzione ematologica, renale ed epatica; malattia valutabile in base ai criteri RECIST (versione 1.1); progressione della malattia durante o nell'arco di 4 mesi dopo l'ultima dose di terapia di prima linea con platino e fluoropirimidina. Centocinquanta (89,8%) pazienti sono stati trattati con ramucirumab e paclitaxel, mentre 17 (10,2%) con ramucirumab in monoterapia. La durata media del trattamento era di 4 mesi e la terapia era interrotta in caso di progressione della malattia, per scelta del medico o per grave tossicità. La dose di ramucirumab era di 8 mg/kg per via endovenosa (ev) d1,15q28 sia come monoterapia che in combinazione con paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> ev d1,8,15q28). L'endpoint primario dello studio è stato la valutazione della sicurezza di ramucirumab. Gli endpoints secondari hanno, invece, incluso la percentuale di risposta globale (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la OS.

Complessivamente, l'11,9% dei pazienti ha riportato almeno un evento avverso correlato alla somministrazione di ramucirumab. I più frequenti di grado 1-2 erano affaticamento (27,5%), neuropatia (26,3%), neutropenia (14,9%) e diarrea (11,3%), mentre quelli di grado 3-4 erano neutropenia e sanguinamento (5,4% vs 1,8%, rispettivamente). Ipertensione di grado 3-4 è stata riportata nello 0,6% dei pazienti. Non è stato riscontrato nessun evento avverso di grado  $>3$  in pazienti trattati con solo ramucirumab e nessun decesso correlato al trattamento. Come endpoints secondari, l'1,3% dei pazienti ha riportato una completa risposta (CR) e il 18,9% una risposta parziale (PR), con un ORR del 20,2%. La stabilità di malattia è stata osservata nel 39,2% dei pazienti, con un controllo della malattia pari al 59,4%. Dopo una media di follow-up di 11 mesi, la PFS era 4,3 mesi e la OS pari a 8 mesi. Nei pazienti con tumori HER2-positivi, la PFS e la OS sono stati 4,4 e 7,9 mesi, rispettivamente.

Lo studio RAMoss descrive il beneficio clinico del trattamento con ramucirumab per pazienti con GC metastatico precedentemente trattati. I risultati sull'efficacia sono in linea con quelli riportati da una recente analisi su un sottogruppo di pazienti stratificati per etnia all'interno dello studio RAINBOW: per i pazienti di area occidentale la mediana di OS era 8,6 mesi, mentre la neutropenia rappresentava l'effetto collaterale più frequente. Inoltre, è da sottolineare che nello studio RAMoss sono stati selezionati pazienti con diagnosi piuttosto sfavorevole: maggiore frequenza di tumori scarsamente differenziati, interessamento peritoneale, non precedente asportazione del tumore, tempo di progressione della malattia dopo terapia di prima linea  $<6$  mesi. Anche i dati ottenuti sulla OS, PFS e ORR sono simili a

quelli dello studio RAINBOW, a conferma della sicurezza e dell'efficacia di ramucirumab nella pratica clinica quotidiana. Stessi risultati positivi sono stati ottenuti per pazienti HER2-positivi. L'utilizzo delle terapie di seconda linea per GC è ampiamente discusso in clinica, tanto che la percentuale di somministrazione negli studi clinici varia dal 14% in occidente al 75% in asia. Attualmente non ci sono linee guida che specifichino il gold standard di trattamento di seconda linea, sebbene tre studi clinici di Fase III su irinotecano o tassani hanno supportato l'uso della chemioterapia di seconda linea in pazienti con discreto stato di salute. In una precedente meta-analisi, gli autori avevano valutato la sopravvivenza di pazienti con GC avanzato e sottoposti a trattamento di seconda linea, analizzando il diverso ruolo della chemioterapia rispetto ai farmaci bersaglio. I risultati hanno dimostrato che qualsiasi terapia risultava più efficace di BSC e, a seconda del tipo di trattamento, la chemioterapia riduceva il rischio di morte del 27% e il ramucirumab del 22%. Per i pazienti con ECOG PS  $\geq 1$ , ramucirumab offriva un beneficio significativo, con riduzione del rischio di morte del 32%, evidenziando che ramucirumab in seconda linea poteva essere utile in questo tipo di pazienti. Anche la selezione del tipo di paziente da trattare con terapia di seconda linea rimane un problema da considerare. Un recente studio clinico multicentrico e retrospettivo su 868 pazienti sottoposti a terapia chemioterapica di seconda linea suggeriva che il *performance status*, il livello di lattato deidrogenasi (LDH), il rapporto tra neutrofili e linfociti e la percentuale di PFS dopo terapia di prima linea, fossero fattori prognostici di sopravvivenza. Nello studio RAMoss, gli autori evidenziano che solo la presenza di carcinosi peritoneale e ECOG performance status  $<1$  o  $\geq 1$  risultano gli unici fattori prognostici indipendenti significativamente associati alla ridotta sopravvivenza.

Nonostante alcuni limiti presenti nello studio, gli autori riportano risultati che dimostrano e confermano come ramucirumab come terapia di seconda linea sia efficace e sicuro, anche in un contesto di "real-life".

**Riferimento bibliografico:** Di Bartolomeo M, Niger M, Tirino G, Petrillo A, Berenato R, Laterza MM, Pietrantonio F, Morano F, Antista M, Lonardi S, Fornaro L, Tamberi S, Giommoni E, Zaniboni A, Rimassa L, Tomasello G, Sava T, Spada M, Latiano T, Bittoni A, Bertolini A, Proserpio I, Bencardino KB, Graziano F, Beretta G, Galady S, Ventriglia J, Scagnoli S, Spallanzani A, Longarini R, De Vita F. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Target Oncol.* 2018 Apr;13(2):227-234. doi: 10.1007/s11523-018-0562-5. PubMed PMID: 29582224.

**Parole chiave:** ramucirumab, terapia di seconda linea, tumore gastrico metastatico, studio osservazionale, real-world.

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

### L'uso di farmaci complementari e alternativi durante l'allattamento al seno: risultati dallo studio Herbal supplements in Breastfeeding Investigation (HaBIT)

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'uso di farmaci durante l'allattamento al seno è stato ampiamente studiato in tutto il mondo, mostrando importanti preoccupazioni sulla sicurezza e sui potenziali effetti sulla quantità e qualità del latte. Tuttavia, la maggior parte degli studi disponibili si è concentrata solo sulla secrezione di medicinali convenzionali nel latte umano, mentre mancano ancora le prove sui composti a base di erbe. Inoltre, l'uso di farmaci complementari e alternativi durante la gravidanza e l'allattamento al seno è in aumento in tutto il mondo. Si stima che il 15% delle donne che allattano negli Stati Uniti (43% a livello internazionale) utilizza prodotti a base di erbe. Questo uso frequente, spesso su base autotestante, può essere correlato all'allattamento al seno, ad esempio per l'aumento della produzione di latte, ingorgo o mastite, o correlato a specifiche condizioni di salute (per esempio costipazione, raffreddore, depressione, ecc.). I prodotti a base di erbe, essendo naturali, sono percepiti dalle donne e da alcuni operatori sanitari come più leggeri, meno costosi e più sicuri rispetto ai farmaci convenzionali. Tuttavia, come i farmaci convenzionali, anche gli estratti vegetali hanno il potenziale di causare gravi effetti avversi. In Italia, le indagini specifiche sull'atteggiamento delle donne in gravidanza e in

allattamento nei confronti dei farmaci complementari e alternativi sono ancora scarse. In un sondaggio, il 35,2% delle donne ha dichiarato di usare farmaci a base di erbe durante la gravidanza, mentre in un'altra indagine, il 48% delle donne in gravidanza ha riferito di aver preso almeno un farmaco complementari e alternativo in precedenza e/o durante la gravidanza. Attualmente, non ci sono prove sull'uso di farmaci a base di erbe tra le donne italiane che allattano al seno.

Poiché la preoccupazione sull'uso di farmaci vegetali durante l'allattamento al seno è ampiamente dibattuta, lo studio Herbal supplements in Breastfeeding Investigation (HaBIT) si è proposto di esplorare gli atteggiamenti, le convinzioni e le conoscenze sui farmaci complementari e alternativi in un campione di donne italiane che allattano.

È stato condotto un sondaggio sul web per un periodo di sei anni (dal 1° febbraio 2012 al 31 ottobre 2017) su un campione di donne che allattavano al momento dell'indagine o che avevano interrotto l'allattamento al seno nei sei mesi precedenti, residenti in Toscana (Italia), e che frequentavano le strutture dell'associazione CiaoLapo Onlus (un'organizzazione benefica italiana per la gravidanza e la salute perinatale). Inoltre, sono state coinvolte le associazioni di ostetriche di 7 città italiane nella divulgazione del sondaggio. Tutti i potenziali partecipanti, reclutati consecutivamente, hanno ricevuto informazioni sullo studio e l'invito a partecipare tramite un modulo online.

I dati sono stati raccolti per mezzo di un questionario web semi-strutturato che richiedeva circa 10 minuti per essere completato. Le donne utilizzavano un semplice browser Web su un computer o dispositivo mobile (smartphone o tablet) per rispondere rapidamente e intuitivamente alle domande e, allo stesso tempo, l'operatore dello studio poteva controllare a distanza lo stato generale delle risposte con schemi intuitivi, riepiloghi e grafici. Prima di ogni intervista, le donne hanno ricevuto una definizione di farmaci complementari e alternativi, generalmente definita come qualsiasi tipo di prodotto fabbricato da piante o con origine naturale. Il questionario era composto da 36 item, con 23 domande chiuse e 13 domande aperte, suddivise in quattro sezioni principali. La prima sezione comprendeva i dati socio-demografici dei pazienti, le informazioni sul comportamento dell'allattamento al seno e l'uso di farmaci complementari e alternativi prima, dopo o durante la gravidanza. La seconda sezione ha studiato l'uso di farmaci complementari e alternativi durante l'allattamento al seno ancora in corso. Alle donne nello studio è stato anche chiesto di classificare prodotti o pratiche nelle seguenti categorie: agopuntura, chiropratica/osteopatia/medicina manuale, integratori alimentari, preparazioni domestiche e tradizionali, preparati a base di erbe, omeopatia, preparazioni galeniche naturali e fitoterapia. Successivamente, ogni prodotto è stato correttamente classificato utilizzando la Farmacopea europea. La terza sezione esaminava le fonti di informazione sui farmaci complementari e alternativi: alle donne veniva chiesto, attraverso domande a risposta chiusa, quale fosse la loro fonte abituale di informazioni sui farmaci complementari e alternativi (le scelte erano: medico generico, ginecologo, ostetrica, farmacista, erborista, esperto di medicina integrativa, naturopata, amici / famiglia, internet o riviste); due domande a risposta aperta hanno infine esaminato le credenze delle donne sulla sicurezza e l'efficacia di questo tipo di prodotti. Infine, la quarta sezione si è concentrata sulla fitovigilanza e ha studiato la conoscenza e la presenza di eventi avversi durante l'uso della farmaci complementari e alternativi. Il questionario è stato convalidato da un gruppo di esperti ad hoc (farmacologi, epidemiologi, tossicologi, farmacisti e medici) del Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza e Fitovigilanza e del Centro di Medicina Integrativa.

Un totale di 476 donne ha risposto all'intervista. Al momento del questionario, 32 donne (6,72%) non stavano allattando al seno e quindi sono state escluse dall'analisi; altre 56 partecipanti (11,76%) sono state escluse perché non avevano completato tutto il questionario o perché mancavano informazioni sull'uso di farmaci complementari e alternativi durante l'allattamento al seno. Tra le altre 388 donne, 204 (52,58%) hanno dichiarato di essere state utilizzatrici di farmaci complementari e alternativi durante l'allattamento al seno, mentre 184 (47,42%) hanno dichiarato di non averli utilizzati. Per quanto riguarda le loro caratteristiche sociodemografiche, l'età media era  $35,05 \pm 0,9$  anni, 227 (58,51%) delle donne avevano un diploma universitario; 233 (60,05%) avevano un figlio, 117 (30,15%) avevano due figli e 38 (9,79%) aveva tre o più figli. Per quanto riguarda il tipo di nascita, 225 donne (57,99%) hanno avuto un parto vaginale, mentre 100 (25,77%) donne hanno avuto un taglio cesareo.

L'età media dei bambini al momento dell'intervista era di  $14.30 \pm 0.59$  mesi. Le caratteristiche socio-demografiche erano paragonabili tra utilizzatrici e non di farmaci complementari e alternativi, tranne il numero di bambini, che era significativamente più basso tra le non utilizzatrici (66,67% vs 52,72% di donne con un figlio,  $p = 0,014$ ). Su 388 donne, 305 (78,61%) hanno dichiarato di aver ricevuto informazioni sull'importanza dell'allattamento al seno. Come previsto, la fonte principale di informazioni per la maggior parte delle donne erano ostetriche e pediatri. 241 donne (62,11%) hanno riportato alcune difficoltà nell'allattamento al seno, in particolare le complicanze più frequenti sono state le ragadi mammarie ( $n = 130$ ; 33,51%), ingorgo ( $n = 121$ ; 31,19%), scarsa produzione di latte ( $n = 40$ ; 10,31%) e mastite ( $n = 39$ ; 10,05%). L'incidenza di ingorgo e capezzolo invertito era significativamente più frequente nel gruppo di utilizzatrici di farmaci complementari e alternativi rispetto alle non utilizzatrici (35,78% vs 26,09% per incidenza di ingorgo;  $p = 0,039$ ; 10,78% vs 4,89% di donne con capezzoli invertiti,  $p = 0,033$ ). Una percentuale significativa di donne ( $n = 137$ ; 35,31%) ha riferito di 2 o più difficoltà correlate all'allattamento al seno; questa percentuale era significativamente più alta nelle donne che avevano assunto farmaci complementari e alternativi rispetto alle donne che non li avevano assunti (40,69% vs 29,35%,  $p = 0,019$ ). Nella maggior parte dei casi ( $n = 347$ ; 89,43%), i bambini venivano allattati esclusivamente al seno. L'allattamento al seno esclusivo era significativamente più frequente le utilizzatrici di farmaci complementari e alternativi (93,48% contro 85,78%,  $p = 0,014$ ). 41 donne (10,57%) hanno riferito di alimentazione mista, principalmente seguendo il parere degli operatori sanitari ( $n = 34$ , 8,76%) o a causa di alimentazione insufficiente ( $n = 8$ , 2,06%).

I fitoterapici sono risultati essere più frequentemente utilizzati ( $n = 77$ ; 37,75%); tuttavia, solo 19 donne (9,31%) erano a conoscenza del loro uso, e i fitoterapici sono risultati la classe di farmaci complementari e alternativi con la concordanza più bassa tra la classificazione effettuata dalle donne e quella della Farmacopea Europea (Cohen's kappa 0.24). Altri farmaci complementari e alternativi comunemente assunti erano gli integratori alimentari ( $n = 66$ ; 32,35%) e i preparati a base di erbe ( $n = 64$ ; 31,37%) con una concordanza significativa tra classificazione fatta dalle donne e farmacopea (kappa di Cohen di 0,62 e 0,92, rispettivamente). Degno di nota, 162 donne hanno riferito di assumere farmaci complementari e alternativi appartenenti a una sola classe, mentre 40 donne hanno dichiarato di utilizzare due classi diverse, e solo 2 soggetti hanno riferito di utilizzare 3 diversi tipi di farmaci complementari e alternativi.

Per quanto riguarda l'efficacia, solo 35 (9,02%) e 158 (40,72%) donne hanno ritenuto che i farmaci complementari e alternativi avessero un'efficacia maggiore o paragonabile rispetto ai farmaci convenzionali, mentre 114 (29,38%) hanno considerato la loro efficacia inferiore. La percezione dell'efficacia era paragonabile tra le utilizzatrici e non. Inoltre, 150 (38,66%) e 133 (34,28%) donne erano convinte che i farmaci complementari e alternativi avessero una sicurezza superiore o paragonabile rispetto ai farmaci convenzionali e solo 31 (7,99%) donne consideravano non sicuro il loro utilizzo. Le donne utilizzatrici erano significativamente più convinte della sicurezza dei farmaci complementari e alternativi rispetto ai non utenti ( $p = 0,032$ ). Nella maggior parte dei casi, le donne hanno dichiarato di non avere informazioni sui potenziali rischi di utilizzo ( $n = 254$ ; 65,64%), senza differenze tra utilizzatrici e non. La maggior parte delle donne ( $n = 138$ ; 67,65%) ha riferito benefici legati all'uso di questi prodotti. Per quanto riguarda la sicurezza, solo 14 (6,86%) donne hanno dichiarato di aver avuto effetti collaterali durante l'uso di farmaci complementari e alternativi. In particolare, gli effetti avversi più frequenti sono stati la diarrea, la tachicardia e l'eruzione cutanea. Altri effetti indesiderati includevano dolore epigastrico, peggioramento dei sintomi, ipotensione, insonnia, ansia e confusione.

Su 388 donne, 235 donne (60,57%) hanno dichiarato di aver usato almeno un farmaco complementare e alternativo prima della gravidanza; questa percentuale era significativamente più alta tra le utilizzatrici durante l'allattamento al seno rispetto alle non utilizzatrici (67,16% vs 53,26%,  $p = 0,019$ ).

Inoltre, 185 donne (47,68%) hanno dichiarato di aver usato almeno un farmaco complementare e alternativo durante la gravidanza: l'assunzione durante la gravidanza è risultato significativamente più comune tra le donne che avevano assunto un farmaco complementare e alternativo durante l'allattamento rispetto alle donne che non lo avevano assunto (67,16% vs 53,26% prima della gravidanza,  $p = 0,019$ ; 53,45% vs 42,39% durante la gravidanza;  $p = 0,005$ ). Sulla base della classificazione effettuata dalle donne, i farmaci

complementari e alternativi utilizzati più frequentemente durante la gravidanza sono stati gli omeopatici (n = 106; 27,32%), i fitoterapici (n = 56; 14,43%) e le preparazioni domestiche (n = 31; 7,99%). Secondo le 185 che avevano assunto farmaci complementari e alternativi durante la gravidanza, i motivi di utilizzo sono stati principalmente per il trattamento del mal di schiena (n = 41; 22,16%), della nausea (n = 39; 21,08%) e della costipazione (n = 30; 16,22%). Infine, il consulente più frequente per donne utilizzatrici durante la gravidanza era l'ostetrica (n = 58; 31,35%); tuttavia, 51 donne (27,57%) hanno dichiarato di aver usato farmaci complementari e alternativi come auto-prescrizione.

Nonostante la rilevante prevalenza dell'uso di farmaci complementari e alternativi tra donne incinte e che allattano al seno, la ricerca conferma prove di sicurezza inconcludenti in questa popolazione, poiché le donne in gravidanza e in allattamento possono usare questi prodotti senza la consapevolezza di una eventuale minaccia per se stessi e per i loro bambini. Questi risultati sostengono la necessità di ulteriori ricerche per supportare la base di evidenze di approcci non farmaceutici per il controllo dei sintomi durante l'allattamento.

Le limitazioni riportate dagli autori sono le seguenti: innanzitutto, questo sondaggio si basava su una procedura auto-riferita non casuale per la fase del questionario; questo può influenzare la generalizzazione dei risultati. In particolare, l'analisi includeva una percentuale significativa di donne con istruzione elevata, quindi i risultati non potevano essere rappresentativi dell'intera popolazione. In secondo luogo, gli elementi che hanno esaminato l'uso precedente di farmaci complementari e alternativi potrebbero essere stati influenzati dal bias di richiamo. In terzo luogo, l'indagine non ha fornito informazioni sulle comorbidità e l'uso concomitante di farmaci convenzionali, quindi, non è stato possibile valutare l'associazione tra questi fattori e l'uso di farmaci complementari e alternativi, e non è stato possibile discriminare se gli eventi avversi riportati fossero correlati ai farmaci complementari e alternativi o ad altri farmaci concomitanti. In quarto luogo, i risultati del presente studio possono essere influenzati dall'eterogeneità dei farmaci complementari e alternativi inclusi, specialmente in termini di sicurezza. Inoltre, il sondaggio non ha fornito informazioni sullo stato socio-economico degli utilizzatori, quindi, non è stato possibile valutare l'associazione tra classi socio-economiche e uso di farmaci complementari e alternativi. Infine, non sono state incluse domande/variabili fittizie per valutare l'entità della variabilità della dimensione del campione inclusa nello studio, in termini di tasso di analfabetismo.

**Parole chiave:** Gravidanza, Allattamento al seno, Medicina complementare, Reazioni avverse ai farmaci, questionario online

**Conflitto di interesse:** nessuno

#### **Riferimento bibliografico:**

Bettiol A. et al. The use of complementary and alternative medicines during breastfeeding: results from the Herbal supplements in Breastfeeding Investigation (HaBIT). *Br J Clin Pharmacol.* 2018. doi: 10.1111/bcp.13639.

### **Prevenzione della pertosse: un problema irrisolto**

*A cura del Prof. Luca Gallelli*

La pertosse è una malattia respiratoria altamente contagiosa e con un tasso di mortalità di circa il 10%, un valore superiore a quello di poliomielite e morbillo. L'uso del vaccino della pertosse intero (WP) era risultato associato ad una bassa efficacia ed una alta tossicità neurologica acuta e cronica portando ad una progressiva sospensione del programma vaccinale in molti paesi, come il Giappone, la Svezia e vari paesi europei.

Pertanto il vaccino WP è stato successivamente sostituito con i nuovi vaccini acellulari (aPs), contenenti fino a 5 antigeni della pertosse (tossina della pertosse (PT), emoagglutinina filamentosa (FHA), pertactin (PRN) e proteine fimbria 2 e 3); vari studi hanno indicato chiaramente che tutte le aPs, indipendentemente dal numero di antigeni inclusi o dal

programma utilizzato, avevano significativamente migliore tollerabilità e sicurezza di WP e tali vaccini sono stati inclusi nei programmi nazionali di immunizzazione di molti paesi, specialmente quelli nel mondo industrializzato, al posto di WP. Comunque l'introduzione dei vaccini acellulari si è accompagnata ad un progressivo incremento dell'incidenza della pertosse.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare le potenziali cause alla base di tale possibile ridotta efficacia e le possibili differenze tra le preparazioni disponibili.

Sono state identificate 3 cause probabilmente coinvolte nella ricorrenza di pertosse in pazienti vaccinati. Fra queste, la prima è rappresentata dagli errori di identificazione: l'avvento delle nuove tecnologie e delle nuove tecniche di biologia molecolare con PCR ultrasensibili hanno permesso una migliore identificazione delle infezioni portando ad identificare forme infettive prima non note e portando ad un incremento dei tassi epidemiologici di malattia. Uno studio condotto dall'Organizzazione mondiale della sanità sull'incidenza della pertosse e sulla copertura del programma di vaccinazione in 19 paesi ha documentato un aumento dell'incidenza della malattia probabilmente attribuito a modelli ciclici amplificati dal bias di rilevamento nella maggior parte dei paesi. Inoltre 5 su 19 paesi (Australia, Cile, Portogallo, Stati Uniti e Regno Unito) hanno mostrato una vera rinascita nella morbilità correlata alla pertosse. Inoltre, la diagnosi di pertosse negli adolescenti era più comune, così come il numero di ricoveri ospedalieri, in particolare per i bambini non vaccinati o vaccinati in modo incompleto. Alcuni studi effettuati su soggetti non vaccinati hanno, inoltre, dimostrato che la protezione offerta dall'infezione naturale da *B. pertussis* non è permanente; pertanto, non sorprende che i bambini che hanno ricevuto vaccini antipertosse possano essere infettati da *B. pertussis* anni dopo la loro ultima dose di immunizzazione. Tuttavia, la durata della protezione offerta da aP era significativamente più breve di quella dovuta al wP. Il rischio di pertosse era strettamente correlato all'ultima somministrazione di aP. Quando questa dose è stata somministrata a 4 anni, il rischio era maggiore rispetto a quando era stato somministrato a 5 anni di età (OR corretto, 2,45; IC 95%, 1,16-5,16). Dati simili sono stati raccolti in California, dove gli adolescenti a cui venivano somministrate 4 dosi di aP durante l'infanzia avevano un rischio significativamente più alto per l'infezione da Bp rispetto a quelli che sono stati vaccinati con 4 dosi di WP. Le ragioni immunologiche possono spiegare l'effetto protettivo a breve termine delle aP insieme alla prova che questi vaccini, contrariamente ai wP, impediscono lo sviluppo dei segni e dei sintomi della pertosse ma non sono efficaci contro la colonizzazione e non impediscono la trasmissione di *B. pertussis*. Diversi studi hanno riportato che i livelli sierici di anticorpi contro i componenti di *B. pertussis* di aP diminuiscono rapidamente. D'altra parte, gli studi che hanno confrontato le risposte immunitarie dopo l'infezione naturale e la somministrazione di entrambi i vaccini hanno chiaramente dimostrato che la risposta immunitaria evocata dalle aPs differisce significativamente da quella dovuta all'infezione naturale o al wP. L'infezione naturale e il wP evocano una risposta immunitaria Th1 / Th17. Viceversa, le aPs evocano principalmente una risposta di tipo Th2. Infine, fra le possibili cause coinvolte nella ricorrenza di pertosse sono state identificate variazioni genetiche di *B. pertussis*: vari studi hanno riscontrato lo sviluppo di tali variazioni particolarmente dopo la somministrazione del vaccino aP. Le principali variazioni riguardano gli alleli del gene con cambiamenti da PTA2 a PTA1, da fim2-1 a fim2-2, da PRN1 a PRN2 e da fim3-1 a fim3-2. Inoltre, è stata dimostrata l'emergenza di ceppi di *B. pertussis* più virulenti con polimorfismi significativi nei geni codificanti per PT e sono stati trovati ceppi con l'allele promotore PTP3 in grado di produrre una maggiore quantità di PT e avere una virulenza maggiore rispetto a quelli contenenti l'allele PTP2, provocando così una malattia più grave nei bambini più piccoli. Infine, è stata dimostrata la cancellazione degli antigeni presenti in aPs, in particolare, la perdita di espressione di PRN è stata la più studiata principalmente perché è stato segnalato in diverse aree geografiche. Una bassa frequenza di ceppi di *B. pertussis* privi di pertattina è stata documentata in Finlandia, Francia, Italia e Giappone. Frequenze più elevate e più elevate di ceppi con deficienza di PRN sono stati trovati in Australia, Israele e negli Stati Uniti.

In conclusione, l'effetto a lungo termine della vaccinazione infantile è limitato ed è estremamente importante mantenere una adeguata copertura vaccinale con diversi vaccini per tutta la vita. Per aumentare l'efficacia della vaccinazione anti-pertosse si propone l'uso di vaccini capaci di attivare la risposta immunitaria Th1/Th17 o di nuovi vaccini che includano

nuovi antigeni in aPs capaci di migliorare la prevenzione della pertosse.

**Parole chiave:** pertosse, vaccini, efficacia, sicurezza

**Conflitto di interessi:**

Gli autori non hanno dichiarato conflitti di interessi. Tale lavoro è stato finanziato da un grant ottenuto dal World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid 2018\_06).

**Riferimenti bibliografici**

Esposito S, Principi N. *Prevention of Pertussis: An unresolved problem. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2018.*

**Revisione sistematica della letteratura sui fattori di rischio nella risposta clinica agli oppioidi nei pazienti di tutte le età con dolore cronico maligno e presentazione dello studio pediatrico STOP pain**

*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

L'incidenza di cancro nei bambini nel mondo è di circa 160,000 nuovi casi/anno. I bambini ammalati di cancro spesso riferiscono dolore (fino all'89% dei pazienti in uno stadio avanzato della malattia) e oltre il 70% di loro a volte riferisce dolore intenso. Anche se il sollievo dal dolore rappresenta uno delle maggiori preoccupazioni dei clinici, la variabilità tra i pazienti nella risposta agli oppioidi è ben noto che la terapia del dolore è spesso malgestita. Diversi fattori influenzano la risposta analgesica negli adulti durante il decorso della malattia. Per esempio riportato in letteratura che gli uomini richiedano più morfina rispetto alle donne nel periodo post-operativo e che l'obesità può in parte spiegare le variazioni inter-individuali nell'efficacia e nella tossicità agli oppioidi. Inoltre è fondamentale considerare l'influenza dei fattori genetici che regolano la farmacocinetica degli oppioidi (es. il gene UDP-glucuronosiltransferase ,UGT) e la farmacodinamica (es. il gene del recettore oppioide  $\mu$ , OPRM1) nella variabilità della risposta agli oppioidi. In questo contesto la regione Toscana (Italia) ha sviluppato nel 2006 un programma di ricerca ("Pharmacogenetica nella terapia del dolore") per valutare l'associazione tra polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) nei geni del metabolismo e la risposta agli oppioidi nella popolazione generale, in particolare nei bambini. La intervariabilità nella risposta agli oppioidi è ben conosciuta ma una definizione comprensiva del suo meccanismo pato-fisiologico è ancora carente e, in particolare nessuno studio si è focalizzato sui bambini. Per queste ragioni nel 2010 è stato designato uno studio longitudinale focalizzato solo sui pazienti pediatrici malati di cancro, definito STOP Pain (Suitable Treatment for Oncologic Paediatric Pain). Gli obiettivi principali del progetto sono quelli di condurre una revisione della letteratura dell'associazione tra la risposta inter-individuale agli oppioidi, i fattori socio-demografici e clinici e valutare i fattori di rischio che contribuiscono alla risposta/non risposta e le reazioni avverse ai farmaci oppioidi in un campione di pazienti pediatrici oncologici. Un ulteriore scopo dello studio era quello di individuare eventuali tratti genetici dei pazienti predisponenti (SNPs di geni coinvolti nel trasporto degli oppioidi, nel recettore o nel metabolismo) alla risposta agli oppioidi ed al profilo di sicurezza.

Il progetto STOP è finalizzato alla valutazione dei fattori di rischio che contribuiscono alla risposta clinica ed alle reazioni avverse ai farmaci oppioidi mediante l'utilizzo di una revisione sistematica della letteratura e di un'analisi clinica condotta su pazienti oncologici pediatrici.

E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura in EMBASE e PubMed fino al 2016 in accordo con le guide linea Cochrane Handbook e PRISMA. Per lo studio STOP pain sono stati arruolati pazienti pediatrici (87) che avevano ricevuto oppioidi (morfina, codeina, ossicodone, fentanil e tramadolo) per il sollievo al dolore correlato al cancro da giugno 2011 ad aprile 2014. Lo studio è stato condotto presso l'ospedale Meyer di Firenze, Toscana, Italia. La maggioranza dei bambini erano maschi (56.32%) con più di 3 anni di età (36.78% tra 3 e 12 anni, 42.53% più di 12 anni), e con un BMI superiore a 15 kg/m<sup>2</sup> (44.83% tra 15 e 20 kg/m<sup>2</sup>, 25.29% più di 20). Le principali diagnosi di cancro erano leucemia e linfoma (39.08%), sarcoma



(20.69%) o osteosarcoma (19.54%), nel 26.44% dei casi con metastasi, con dolore alla cavità orale (49.43%) o osseo (16.09%). I pazienti ricevevano morfina (68.97%), tramadolo (21.84%), ossicodone (2.30%), codeina (2.30%) e più di un singolo oppioide (4.60%) per il raggiungimento dell'analgesia. Ai bambini reclutati o ai loro parenti erano somministrati due questionari dopo aver ottenuto il consenso informato. Il primo questionario includeva informazioni demografiche (età, genere, peso, altezza e allergie), anamnesi e stile di vita dei bambini. I dati relativi alla diagnosi di cancro ed all'evoluzione della malattia erano raccolti dalle cartelle cliniche. Il secondo questionario includeva informazioni demografiche sui genitori e sull'ambiente familiare. Lo scopo dello studio era quello di individuare eventuali tratti genetici dei pazienti predisponenti (SNPs di geni coinvolti nel trasporto degli oppioidi, nel recettore o nel metabolismo) alla risposta agli oppioidi ed al profilo di sicurezza. I geni erano ABCB1 (ATP binding cassette subfamily B member 1), COMT (catechol-O-methyltransferase), IL6 e IL8 (interleukin 6 e 8), KCNJ6 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 6), NR1I2 (nuclear receptor sub family 1 group I member 2), OPRM1 (opioid receptor, mu 1), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) e UGT2B7 (UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7). Il dosaggio degli oppioidi era standardizzato attraverso la conversione a equivalenti di morfina (ME) i.v. in base al seguente calcolo: IV ME = ossicodone orale \* 2/3 = IV tramadolo \* 10 = tramadolo orale \* 30 = codeina orale \* 30 = IV fentanil / 100. Sono stati considerati due esiti in base alla dose: dose (mg/kg) di IV ME somministrata durante le prime 24 h di trattamento (Dose24h) e dose totale (mg/kg) di IV ME (DoseTot). La ricerca effettuata su PUBMED ed EMBASE ha portato ad individuare 9847 lavori.

Per la revisione della letteratura la ricerca dei titoli e degli abstract ha portato alla selezione di 336 studi originali di cui 76 rientravano nei criteri di inclusione stabiliti. Tra questi 33 studi erano stati condotti in Europa, 16 in Asia, 22 in Nord America, 1 in Brasile e 2 in Turchia. Solo 61 studi erano stati condotti su più di 50 pazienti; 2 solo su donne, due prevalentemente su uomini mentre nel resto degli studi si osservava proporzionalità tra i generi. Quattro studi erano stati condotti su bambini. Gli studi riportavano un'ampia varietà di esiti di non-risposta agli oppioidi. La giovane età, carcinoma polmonare o gastrico, dolore neuropatico, ansia o disturbi del sonno erano tutti fattori associati ad una peggiore risposta all'analgesia oppioide. Non è stata identificata in letteratura una chiara associazione tra risposta agli oppioidi e fattori quali genere, etnia, peso corporeo, presenza di metastasi e fattori biochimici ed ematici. Sono risultati pressoché assenti studi clinici condotti sui bambini.

**Conclusione:** In conclusione si evidenzia la necessità di intraprendere nel futuro studi clinici sulla gestione del dolore cronico maligno neoplastico con particolare riferimento alla evidenziazione di fattori che aumentino la comprensione della sicurezza e della mancata risposta agli oppioidi. E' fondamentale pianificare studi clinici nei bambini.

**Riferimento bibliografico:** A systematic review of the risk factors for clinical response to opioids for all-age patients with cancer-related pain and presentation of the paediatric STOP pain study

Authors: Ersilia Lucenteforte, Laura Vagnoli, Alessandra Pugi, Giada Crescioli, Niccolò Lombardi, Roberto Bonaiuti, Maurizio Aricò, Sabrina Giglio, Andrea Messeri, Alessandro Mugelli, Alfredo Vannacci and Valentina Maggini

BMC Cancer (2018) 18:568; <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4478-3>

**Conflitto di interessi:** Gli autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

## **EXHANCE-12: studio di 1 anno di un nuovo sistema di somministrazione del fluticasone nella rinosinusite cronica**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

La rinosinusite cronica con e senza polipi nasali è la seconda patologia cronica più diffusa negli Stati Uniti ed interessa circa 31 milioni di persone, ovvero il 10-15% della popolazione adulta. Negli Stati Uniti nel 2014 i costi annuali diretti ed indiretti della rinosinusite cronica sono stati stimati a 22 miliardi di dollari. I sintomi più comuni sono la persistente congestione nasale, la rinorrea ed il gocciolamento postnasale, il dolore alla pressione facciale e l'iposmia. Sono

comuni complicazioni extracellulari e comorbidità, tra le quali il mal di testa, la stanchezza, il dolore corporeo, le disfunzioni del sonno, l'asma, la malattia da reflusso gastroesofageo e la depressione. Questi sintomi e comorbidità contribuiscono ad una riduzione significativa nella qualità della vita dei pazienti (QoL).

La rinosinusite cronica è caratterizzata da un'inflammatione nasale diffusa, che coinvolge siti anatomici profondi difficili da raggiungere con gli steroidi nasali convenzionali. L'inflammatione cronica della mucosa è presente in tutte le cavità nasali e sinusali, in particolare nella regione del complesso ostiomeatale. In questa sede si sviluppano i polipi nasali che, quando presenti, possono esacerbare il blocco infiammatorio della ventilazione e della clearance dei seni paranasali. Le linee guida per il trattamento della rinosinusite cronica raccomandano i corticosteroidi intranasali come cura standard nei pazienti con e senza polipi nasali. Il metodo di somministrazione più comunemente usato per questi farmaci sono gli spray nasali tradizionali, che sono stati a lungo riconosciuti come subottimali per la somministrazione di farmaci ad azione topica in siti intranasali profondi. In aggiunta, è stato dimostrato che i tradizionali spray nasali depositano la maggior parte del farmaco sulla valvola nasale e sulla parte anteriore del turbinato inferiore, dalla quale il farmaco procede poi lungo il pavimento della cavità nasale verso la faringe dove viene ingoiato. Altre modalità di somministrazione, come gocce nasali, lavaggi ad alto volume o nebulizzatori nasali sono associati a scarso controllo della dose ed altri fattori che ne limitano l'utilizzo. Non sorprende che il controllo dei sintomi risulti subottimale, la regressione dei polipi inadeguata e gli effetti collaterali dello steroide nasale siano comuni.

I sistemi di somministrazione basati sull'esalazione (Exhalation Delivery Systems, EDS) utilizzano un meccanismo per il rilascio di farmaci intranasali che ha dimostrato di distribuire il farmaco anche in siti superiori, posteriori e profondi nelle cavità nasali. Un EDS con fluticasone (EDS-fluticasone) offre il potenziale di migliorare l'efficacia del trattamento della rinosinusite cronica consentendo il posizionamento di uno steroide ad alta potenza quale il fluticasone propionato in siti d'inflammatione cronica che non sono efficacemente o costantemente accessibili con approcci di veicolazione nasale standard. Oltre a un diverso approccio di somministrazione, l'EDS-fluticasone contiene una formulazione diversa rispetto al Flonase®, al quale è bioequivalente (valutato anche a diverse dosi comparabili). La formulazione EDS-fluticasone non include alcol e ha una concentrazione significativamente più alta di fluticasone.

Questo articolo ha descritto uno dei più grandi e lunghi studi prospettici sulla terapia della rinosinusite cronica. Lo studio ha valutato la sicurezza ed efficacia del trattamento con un nuovo sistema di somministrazione del fluticasone (alla dose di 372 µg due volte al giorno) in pazienti con sintomi di rinosinusite cronica con o senza polipi nasali.

Lo studio qui descritto era prospettico, dalla durata di 12 mesi, a braccio singolo, multicentrico ed ha arruolato pazienti che avevano i criteri dei sintomi di rinosinusite cronica, con o senza polipi nasali. I pazienti sono stati reclutati da 21 centri negli Stati Uniti dal 6 settembre 2013 al 10 agosto 2015.

I pazienti eleggibili erano maggiorenni e presentavano sintomi di rinosinusite cronica per almeno 12 settimane. La presenza di polipi nasali è stata determinata mediante endoscopia nasale allo screening. Oltre agli steroidi inalatori autorizzati in caso di diagnosi concomitante di BPCO od asma, è stata proibita l'esposizione a qualsiasi glucocorticoide con potenziali effetti sistemici (ad esempio steroidi orali o parenterali, intra-articolari o epidurali, steroidi topici ad alto dosaggio e/o potenza) nel mese precedente alla visita di screening. Ai pazienti è stato richiesto di interrompere il trattamento con steroidi per via inalatoria intranasale al momento dell'arruolamento. Sono stati permessi antistaminici, decongestionanti, ipratropio e ossimetazolina, ma i farmaci somministrati per via intranasale non erano consentiti entro 15 minuti prima o dopo la somministrazione del farmaco in studio. Una volta selezionati per lo studio, tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto EDS-fluticasone 372 µg due volte al giorno.

Le valutazioni della sicurezza includevano la codifica standard degli eventi avversi (AGE) del dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA), l'endoscopia nasale delle vene, gli esami oculari seriali da parte di un oftalmologo e la segnalazione spontanea di relazioni avverse. Le valutazioni d'efficacia includevano i sintomi, il funzionamento ed il QoL (SNOT-22), il punteggio dei polipi nasali bilaterale (in pazienti con polipi nasali), e la valutazione endoscopica della cavità nasale (Lund-Kennedy). La valutazione di Lund-Kennedy valuta la

patologia, inclusi edema, secrezione, croste, cicatrici, aderenze e polipi nasali con una scala da 0 a 2 per ciascun segno. È stata utilizzata anche la PGIC (Patient Global Impression of Change) con 7 punti di Likert, ed un questionario di valutazione dei farmaci per valutare la facilità d'uso e confrontare l'EDS-fluticasone con gli spray nasali usati in precedenza. I pazienti sono stati valutati al basale ed ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 e via telefono durante tutti gli altri mesi. È stata condotta una visita di fine allo studio (EOS) o all'ultima visita per i partecipanti che hanno interrotto l'attività in anticipo.

I dati sulla sicurezza e sull'efficacia sono stati riassunti utilizzando statistiche descrittive. Gli eventi avversi segnalati sono stati codificati utilizzando la scala MedDRA versione 13.1 o successiva.

Le statistiche descrittive per variabili continue includevano il numero di osservazioni, media, deviazione standard (SD), mediana, e valori minimi e massimi. Le statistiche descrittive per le variabili categoriche includevano il numero dei pazienti e le percentuali. La valutazione dell'idoneità chirurgica è stata condotta in vari punti temporali ed analizzata come variabile categorica.

Sono stati arruolati 224 pazienti, dei quali 194 sono entrati nello studio direttamente dopo lo screening, i restanti 30 sono stati arruolati dopo aver completato uno studio a più breve termine che era identico per criteri di inclusione/esclusione e trattamento (dose e regime). 223 pazienti hanno ricevuto il farmaco e la maggior parte di essi ha completato lo studio di un anno (64,6%, n = 144). I motivi più comuni per la sospensione prima della fine dello studio sono stati in ordine il ritiro per soggetto (25 soggetti, 11,2%), eventi avversi (21 soggetti, 9,4%), perdita al follow-up (18 soggetti, 8,1%), mancanza di efficacia e/o deviazione del protocollo (6 soggetti, 2,7% ciascuno) ed altri motivi non meglio specificati (3 soggetti, 1,3%).

I punteggi SNOT-22 medi sono diminuiti nell'arco di 12 mesi, con il maggiore miglioramento nel primo mese e con miglioramento aumentato con una durata più lunga del trattamento. L'entità del miglioramento è stata simile nei pazienti con rinosinusite cronica con e senza polipi nasali. Nei pazienti con e senza polipi nasali, il valore mediano della scala SNOT-22 al 12° mese ha raggiunto rispettivamente 8,5 e 9,0, un miglioramento sostanziale rispetto alla mediana di base di 39,0 e 40,0, rispettivamente. Tra i pazienti con polipi nasali all'ingresso, il punteggio polipare bilaterale di base era 2,8. Dopo 12 mesi di trattamento, la media è stata ridotta a 1,3.

A 12 mesi, il 54,2% dei pazienti con polipi al basale non aveva polipi osservabili in almeno una narice. Allo screening, 16 su 34 (47,1%) pazienti con rinosinusite cronica con polipi nasali e 11 su 189 (5,8%) pazienti con rinosinusite cronica senza polipi presentavano i criteri chirurgici. Tale percentuale è diminuita costantemente nel corso dello studio ed al 12° mese presentavano tali criteri solo 1 su 23 (4,3%) e 3 su 120 (2,5%) rispettivamente nei due gruppi.

Al 12° mese, i punteggi di Lund-Kennedy indicavano un miglioramento rispetto al basale in più segni oggettivi di infiammazione nasale, inclusi edema (-0,7 e -0,8), gocciolamento (-0,4 e -0,4), e crusting (-0,2 e -0,2). La maggior parte dei trattati ha riferito un miglioramento globale dei sintomi con il trattamento valutati con la scala PGIC. L'85,8% dei pazienti ha riferito che l'EDS-fluticasone era "facile" o "un po' facile" da usare e che era "un po'" o "molto" confortevole (74,5% al primo mese e 73,9% alla fine dello studio).

La maggior parte degli eventi avversi riportati spontaneamente era di natura locale, di gravità lieve e si è risolto spontaneamente con l'uso continuato di EDS-fluticasone. Gli eventi avversi più comuni includevano epistassi (11,2%), eritema nasale (17,5%), disturbo del setto nasale (eritema del setto nasale, 14,3%), sinusite acuta (13,9%), erosione del setto nasale o ulcerazione (11,2%), mal di testa (9,4%), e infezione delle vie respiratorie superiori (7,6%).

Gli esami oculari, compresa la misurazione della valutazione della pressione intraoculare e della lampada a fessura non hanno indicato alcuna evidenza di comparsa di glaucoma o cataratta sottocapsulare.

**Il fluticasone somministrato per un anno con un esalatore alla dose di 372 µg due volte al giorno è stato ben tollerato e ha prodotto miglioramenti in molti parametri oggettivi e soggettivi in pazienti con rinosinusite cronica con o senza polipi nasali.**

I pazienti con rinosinusite cronica che falliscono la terapia medica sono spesso sottoposti ad un intervento chirurgico. La riduzione osservata nella proporzione di pazienti che rispondevano ai

criteri degli indicatori chirurgici in una popolazione in cui la maggior parte aveva precedentemente usato spray nasali steroidei suggerisce che l'EDS-fluticasone potrebbe svolgere un ruolo importante nel massimizzare le cure mediche. Gli steroidi intranasali sono il trattamento di prima linea della rinosinusite cronica con o senza polipi nasali e di solito vengono somministrati mediante spray nasale convenzionale. Sono state studiate diverse alternative all'amministrazione dello spray nasale (ad es. gocce nasali, lavanda medicata ad alto volume localmente combinato), ma presentano seri problemi pratici. Questi possono includere la difficoltà nell'addestramento, il posizionamento non ottimale della testa, lo scarso controllo sull'esposizione locale alla dose di farmaco somministrato, l'esposizione polmonare o gastrointestinale, il tempo e lo sforzo associati al loro uso ed altre sfide. Gli spray nasali steroidei offrono alcuni vantaggi per i sintomi e hanno dimostrato di ridurre le dimensioni dei polipi, in particolare nei polipi più grandi (più facili da accedere). Ma con gli spray steroidei nasali il miglioramento del grado medio polipare bilaterale (scala 0-6) sembra stabilizzarsi con un punteggio medio di 3 per i gruppi trattati e non migliora ulteriormente con un trattamento più lungo. In questo studio si è invece osservata una progressiva diminuzione delle dimensioni dei polipi, in alcuni casi fino all'eliminazione. Tale osservazione è coerente con l'affidabile deposizione a lungo termine di steroidi sul tessuto infiammato anche nel sito di origine della maggior parte dei polipi che è la regione più profonda ostiomeatale.

Lo studio presenta delle limitazioni. Il design a braccio singolo permetta di generalizzare più facilmente i risultati ad una coorte di pazienti nella pratica clinica comune, tuttavia, per lo stesso motivo, la mancanza di un gruppo di controllo limita alcuni tipi di interpretazioni. Va anche notato che sebbene i sintomi della rinosinusite cronica fossero richiesti al basale, non era necessario confermare la malattia mediante imaging. Lo studio inoltre forniva informazioni limitate per valutare l'ammissibilità chirurgica nei pazienti senza polipi proprio per l'assenza dello screening con imaging generalizzato.

**Parole chiave:**

Rinosinusite cronica, Polipi Nasali, Corticosteroidi, Steroide Intranasale

**Conflitto di interessi:**

Questo studio è stato finanziato da OptiNose US, Inc.

Potenziati conflitti di interessi: J.C.M., R.A.M. e P.G.D. sono dipendenti e hanno azioni in OptiNose US, Inc. C.K-G. era un dipendente di OptiNose US, Inc. quando il processo è stato condotto e ha azioni della ditta. J.N.P. e K.W.J. sono consulenti per OptiNose US, Inc.

**Riferimenti bibliografici:**

Palmer JN, Jacobson KW, Messina JC, Kosik-Gonzalez C, Djupesland PG, Mahmoud RA.

EXHANCE-12: 1-year study of the exhalation delivery system with fluticasone (EDS-FLU) in chronic rhinosinusitis.

Int Forum Allergy Rhinol. 2018;00:1-8.

**Rapporto rischio/beneficio del trattamento a lungo termine con antipsicotici nei pazienti con schizofrenia: risultati di una revisione della letteratura**

*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

La schizofrenia è un disturbo caratterizzato da episodi acuti seguiti spesso da un miglioramento dei sintomi. La maggior parte delle linee guida raccomanda almeno 1-2 anni di trattamento con antipsicotici dopo remissione dei sintomi di un episodio acuto. Tra quelli che sospendono il trattamento antipsicotico, più del 75% ha una ricaduta entro 12-18 mesi. Diverse meta-analisi di studi della durata di 26-52 settimane si sono focalizzate sul confronto tra antipsicotici di seconda generazione e placebo nella prevenzione di ricadute. I rischi del trattamento antipsicotico acuto, in confronto al placebo, includono soprattutto aumento di peso, disturbo metabolico, prolungamento del QTc, eventi avversi neurologici e sedazione. Data l'entità moderata degli eventi avversi da antipsicotici e la disponibilità di strategie per gestirli, così come l'efficacia degli stessi nel prevenire le ricadute, è riconosciuto un loro rapporto rischio/beneficio favorevole durante i primi 2 anni da un episodio psicotico acuto. Le linee guida non forniscono raccomandazioni sistematiche per la continuazione o la sospensione del

trattamento oltre 1-2 anni, ma avvertono sui rischi di ricadute associate all'interruzione dello stesso. Gli effetti del trattamento antipsicotico oltre i primi 2 anni non sono ben conosciuti a causa della mancanza di studi clinici in doppio-cieco, randomizzati e controllati con placebo (RCTs). In letteratura vi sono evidenze emergenti che mettono in discussione l'utilità di un trattamento a lungo termine con antipsicotici. Studi a lungo termine su animali, studi di coorti naturalistiche e studi sulla sospensione del trattamento evidenziano che gli antipsicotici non migliorano gli esiti a lungo termine, e vi potrebbero anche essere conseguenze avverse di tipo iatrogeno con il trattamento a lungo termine. Altri suggeriscono che non vi siano evidenze sufficienti a supporto degli effetti iatrogeni. Da tale dibattito, nonché dall'incertezza dell'interpretazione dei risultati degli studi a lungo termine, affetti da bias intrinseci, derivano raccomandazioni non chiare per la classe medica.

E' stata, pertanto, effettuata una revisione della letteratura sui potenziali rischi e benefici del trattamento antipsicotico a lungo termine, considerando le evidenze di efficacia, tollerabilità, morbilità fisica e mortalità, oltre che cambiamenti funzionali e strutturali a livello cerebrale associati alla terapia con antipsicotici. Inoltre, è stato revisionato il ruolo degli interventi volti ad ottimizzare il loro rapporto rischio-beneficio.

### **EFFICACIA, EFFICACIA CLINICA E TOLLERABILITÀ**

Più uno studio è lungo, più è probabile che l'errore sistematico si accumuli nel tempo e pregiudichi i risultati. Vi sono, inoltre, maggiori possibilità di abbandoni sistematici o non casuali che differiscono tra i bracci di trattamento. Quindi, l'interpretazione dei risultati di uno studio dovrebbe prendere in considerazione in che modo ciascuno di questi potenziali *bias* influenzi lo stesso. L'interpretazione dovrebbe anche considerare l'insieme dei dati di letteratura e non solo studi isolati. Alla luce di tale premessa, gli autori hanno riassunto i dati ad oggi disponibili in base ai differenti approcci metodologici.

### **Aderenza al trattamento e studi con antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione**

Più lungo è il trattamento, maggiore è la possibilità di una *scarsa aderenza* dei pazienti. Dati provenienti da banche dati amministrative statunitensi suggeriscono che, nella pratica clinica, i pazienti con psicosi trattati in regime ambulatoriale aderiscono per una media del 40-60% ai giorni di prescrizione. Alcuni studi hanno riscontrato una scarsa aderenza a medio termine che varia dall'11,6% sulla base di quanto dichiarato dai pazienti al 58,4% negli studi che monitorizzano la concentrazione sierica. Inoltre, dove si evidenziano tassi elevati di insufficiente aderenza, mancano misure pratiche/affidabili di esposizione. In una revisione sistematica e meta-analisi di studi longitudinali che esaminano *le recidive e i fattori di rischio ad esse correlate* in pazienti stabilizzati dopo un primo episodio psicotico, la non aderenza è risultata il più grande fattore predittivo di ricaduta tra venti variabili in 7 studi a lungo termine, aumentando la possibilità di recidiva del 400%. In altri studi, gli individui con aderenza subottimale avevano un maggiore *indice di massa corporea* e avevano una minore probabilità di *gestire la propria vita in maniera indipendente* rispetto agli individui che aderivano alla terapia in maniera continua oltre 18 mesi. Anche l'uso di *formulazioni iniettabili a lunga durata d'azione* (LAI) hanno fornito dati significativi. Negli RCT di confronto tra le formulazioni iniettabili rispetto a quelle orali, non è stata trovata alcuna differenza generale per quanto riguarda la prevenzione delle ricadute a medio termine dopo stabilizzazione. Questo dato non è sorprendente, poiché in tali studi sono generalmente inclusi i pazienti che garantiscono la migliore aderenza al trattamento e la minore gravità della malattia. Nelle meta-analisi di studi con disegno "*mirror-image*", dove ciascun partecipante agisce sotto il proprio controllo, il trattamento iniettivo è stato associato ad un rischio di successivi ricoveri più basso del 57% rispetto a quello con antipsicotici orali ed un rischio ridotto del 62% del numero di ospedalizzazioni.

In una meta-analisi di 16 RCTs della durata media di 1 anno che ha confrontato gli eventi avversi con formulazioni iniettabili vs gli stessi antipsicotici orali, i LAI erano più associati ad acinesia, alterazioni dei livelli di colesterolo a bassa densità e ansia, mentre gli antipsicotici orali erano associati maggiormente a iperprolattinemia. Inoltre, non vi erano differenze riguardo la sospensione del trattamento per insorgenza di eventi avversi e mortalità. Poco è noto, tuttavia, sulle differenze degli eventi avversi oltre 1 anno di trattamento.

Nel complesso, queste evidenze supportano la relazione tra aderenza subottimale a lungo termine ed un maggiore rischio di ricaduta, mentre le differenze in eventi avversi sono piccoli nell'intervallo di tempo di un anno.

### **Studi clinici randomizzati e controllati con placebo relativi alla terapia di mantenimento con antipsicotici**

Metodologicamente gli RCT incentrati sulle terapie di mantenimento verso placebo hanno il vantaggio di minimizzare le differenze sistematiche tra i gruppi, sebbene la loro durata sia solo a medio termine (cioè 1-3 anni dopo la stabilizzazione) e si assuma che vi sia una piena aderenza alla terapia con antipsicotici a lungo termine (che, invece, diminuisce nel tempo). Una meta-analisi di 65 RCT controllati verso placebo relativi alla terapia continuativa con antipsicotici ha rilevato un NNT complessivo di 3 a favore degli antipsicotici rispetto al placebo nella prevenzione delle recidive, ma gli effetti complessivi del trattamento tendevano a diminuire in base alla durata dello studio. La percentuale di individui non migliorati/peggiorati era inferiore tra quelli trattati con antipsicotici, ma questa differenza è diminuita nel tempo e non era significativa negli studi a lungo termine. Sostenendo l'ipotesi che aumentando la non aderenza agli antipsicotici potrebbe diminuire l'efficacia della terapia di mantenimento, gli autori hanno trovato un effetto preventivo di ricadute significativamente maggiore ( $p=0.03$ ) in studi comparativi tra LAI verso placebo ( $HR=0.31$ ) rispetto agli altri farmaci orali verso placebo ( $HR=0.46$ ). Il numero di pazienti con almeno un evento avverso non differiva tra antipsicotici e placebo, e non aumentava nel tempo nelle persone trattate con antipsicotici. Non sono state, inoltre, osservate differenze in termini di sedazione, anche se l'aumento di peso e almeno un disturbo del movimento erano significativamente più frequenti durante il trattamento antipsicotico.

### **Studi di coorte a lungo termine**

Sono pochi gli RCT sugli antipsicotici verso placebo che hanno una durata superiore a 3 anni; il più delle volte la durata è di circa 1 anno. La maggior parte dei dati oltre questo periodo iniziale derivano da studi di coorte e registri, non randomizzati e non controllati. Questi offrono il vantaggio di fornire dati a lungo termine, non richiedono il consenso e sono altamente rappresentativi della popolazione complessiva. Tuttavia, data la mancanza della randomizzazione e del controllo, alcuni gruppi di pazienti sono soggetti a differenti *bias* di selezione ed è difficile trarre delle conclusioni. Numerosi studi di coorte hanno evidenziato che individui con schizofrenia mostravano un declino clinico in un periodo di follow-up fino a 20 anni. Questo declino si è verificato nonostante l'alta e costante percentuale di prescrizione con antipsicotici (86,9% al basale e 81,8% 20 anni dopo). Negli studi non randomizzati e non controllati, non sono noti i livelli di aderenza al trattamento antipsicotico e, cosa più importante, vi è un alto rischio di confondimento per indicazione ed inversione causale, in cui una maggiore gravità della patologia potrebbe essere il motivo di un trattamento antipsicotico continuativo, piuttosto che essere l'effetto. I risultati derivanti da ampi campioni nazionali di pazienti, analizzati con metodi statistici per aggiustare le differenze al basale, sostengono che il fallimento del trattamento e l'ospedalizzazione, così come la mortalità per suicidio, sono significativamente maggiori nei pazienti che non assumono antipsicotici piuttosto che in quelli trattati.

### **Studi di riduzione e sospensione del dosaggio**

Gli studi di riduzione ed interruzione della dose (DRDD) valutano gli effetti del trattamento antipsicotico rispetto alla prosecuzione a lungo termine dello stesso. Gli studi DRDD spesso hanno il vantaggio di una più lunga durata rispetto agli studi di mantenimento della terapia antipsicotica, ma con un grado maggiore di randomizzazione e controllo rispetto agli studi naturalistici. Wunderink et al. hanno condotto uno studio con il periodo di follow-up più lungo valutato fino ad oggi, composto da due fasi. Nella prima fase, 131 individui con un primo episodio di psicosi sono stati assegnati a ricevere un trattamento antipsicotico per 2 anni, il cui dosaggio è stato modificato in base ai sintomi (gruppo DRDD) in un caso o è rimasto invariato in un altro. L'obiettivo iniziale di sospendere il trattamento antipsicotico nel gruppo DRDD è stato modificato nella sola riduzione della dose, a causa delle troppe ricadute dopo interruzione della terapia. Nella seconda fase, sono stati valutati 103 individui una sola volta dopo 5 anni di trattamento incontrollato. Nell'iniziale RCT, il gruppo DRDD aveva il doppio delle ricadute

rispetto al gruppo di mantenimento (43% vs 21%,  $p=0,011$ ), sebbene circa il 20% aveva sospeso con successo il farmaco senza ricadute. Non vi erano differenze nella gravità dei sintomi; inoltre, a 5 anni, non vi erano differenze in termini di recidiva o di sintomi. Tuttavia, i tassi di ricadute erano due volte più probabili nel gruppo DRDD (40,4% vs 17,6%,  $p=0,004$ ), in base non alla remissione dei sintomi (69,2% vs 66,7%,  $p=0,79$ ), ma alla remissione funzionale (46,2% vs 19,6%,  $p=0,01$ ) e 8 degli 11 pazienti sono rimasti per 2 anni nella condizione originale di riduzione della dose. Questi risultati sono stati citati come evidenze importanti poiché sottolineano che gli antipsicotici potrebbero ritardare piuttosto che prevenire le ricadute, mentre impattano negativamente sulle recidive funzionali a lungo termine. Tali risultati dovrebbero, inoltre, essere interpretati con cautela, anche perché i partecipanti avevano una gravità dei sintomi molto bassa. In alcuni studi è stata valutata la riduzione della dose di antipsicotici rispetto alla dose di mantenimento standard con un periodo di follow-up più breve. In una meta-analisi di 13 studi con follow-up di 24 e 104 settimane (11 studi della durata maggiore di 1 anno), non è stata trovata alcuna differenza tra la dose più bassa di antipsicotico (50-100% della dose definita die, DDD) e la dose standard, relativamente al fallimento generale del trattamento ( $p=0,53$ ) o ospedalizzazione ( $p=0,40$ ). Invece, dosi molto basse (<50% della DDD) sono state associate ad un maggiore rischio di ospedalizzazione ( $p=0,002$ ) e recidiva ( $p=0,0004$ ). In uno studio pilota, i sintomi cognitivi erano significativamente migliorati quando la dose di antipsicotico è stata ridotta del 50% della DDD.

### **MORBILITA' FISICA E MORTALITA'**

La schizofrenia è associata ad un eccesso di morbilità fisica e mortalità prematura, mentre gli antipsicotici sono associati a fattori di rischio cardiovascolare. Una recente revisione sistematica e meta-analisi di 11 studi condotti in vari paesi ha evidenziato un decremento dell'aspettativa di vita in media di 14,5 anni nei pazienti con schizofrenia, con significative variazioni a seconda del genere e del paese. Negli Stati Uniti, le cause naturali coprono la maggioranza dei decessi, con solo 1/7 legato a cause non naturali (incidenti, suicidio o omicidio). Malattie croniche associate al fumo, obesità e stile di vita sedentario rappresentano la causa più frequente di mortalità prematura. Gli eventi avversi metabolici e cardiovascolari del trattamento antipsicotico a lungo termine sono stati fonte di preoccupazione come possibili fattori per l'aumento di morbilità fisica e mortalità prematura, specialmente nei paesi sviluppati dove la maggior parte della mortalità nella schizofrenia è legata alle conseguenze di patologie metaboliche e cardiovascolari. Vi è una letteratura crescente che identifica l'utilizzo del servizio sanitario nella schizofrenia in associazione ad esiti peggiori, evidenziando una scarsa prevenzione di altre patologie e un non precoce trattamento di altre condizioni cliniche nei pazienti schizofrenici. È stato, inoltre, ben descritto il ruolo degli antipsicotici nella riduzione della mortalità prematura nella schizofrenia. Nonostante il trattamento antipsicotico possa aumentare i fattori di rischio cardiovascolare, il trattamento a lungo termine è associato ad un minor tasso di mortalità rispetto al non trattamento a lungo termine, ma più alto rispetto agli individui senza schizofrenia. I registri nazionali, nonostante la possibilità di potenziali fattori di confondimento, costituiscono il miglior approccio per studiare la relazione tra il trattamento antipsicotico a lungo termine e la mortalità da tutte le cause e la mortalità correlata a malattie cardiovascolari ed è emerso che tale trattamento è correlato ad un minor rischio di tali eventi. La ricerca in futuro dovrebbe, quindi, migliorare l'utilità di tali registri, aggiustando le analisi per i potenziale fattori di confondimento non misurati (ad esempio, indice di massa corporea, valori metabolici, gravità dei sintomi della malattia psichiatrica e funzionalità).

### **STRUTTURA E FUNZIONALITA' CEREBRALE**

La schizofrenia è stata associata con varie anomalie volumetriche del cervello; tuttavia, la natura e la rilevanza clinica di questi risultati rimangono ancora poco chiari, e ancor meno il ruolo degli antipsicotici. La perdita di tessuto cerebrale è un dato non specifico, osservato con l'esposizione agli antipsicotici, a variazioni nel peso corporeo, all'uso di alcol e di steroidi. Un decremento generalizzato del volume della materia grigia associato alla durata del trattamento con antipsicotici e alle loro dosi cumulative è stato più volte riportato in letteratura. Tuttavia, questi studi sono limitati dal fatto che la durata e la dose cumulativa di antipsicotici possano rappresentare un *marker* della gravità o della durata della malattia, rendendo difficile distinguere se la riduzione sia dovuta alla gravità o alla durata della malattia o all'esposizione con antipsicotici. Altri risultati contraddicono il dato che gli antipsicotici siano

causa di un decremento della materia grigia nella schizofrenia. Inoltre, misurare i cambiamenti del volume cerebrale durante il trattamento antipsicotico senza valutare lo stato funzionale confonde la discussione. Dati in letteratura non sembrano supportare una relazione causale o dannosa tra l'uso degli antipsicotici a lungo termine e i cambiamenti clinicamente rilevanti del volume cerebrale, evidenziando anche che riduzioni del volume del cervello potrebbero essere associate ad una migliore integrazione della rete cerebrale. Il trattamento antipsicotico a lungo termine è stato associato ad un aumento del numero e dell'affinità dei recettori D2 della dopamina, il che si traduce in uno stato di supersensibilità dopaminergica. La discinesia tardiva è una conseguenza clinica dell'uso degli antipsicotici a lungo termine ed è stata associata principalmente alla supersensibilità dopaminergica, ma anche ad altri possibili meccanismi. Il rischio stimato di discinesia tardiva è più basso con antipsicotici di seconda generazione che di prima generazione. Sulla base del meccanismo ipotizzato per la discinesia tardiva, la psicosi da supersensibilità dopaminergica, correlata sia durante il trattamento antipsicotico che dopo la sospensione del trattamento, è stata una preoccupazione teorica. L'ipotesi è che il blocco dopaminergico cronico, risultante in un *up-regulation* dei recettori D2 e della ipersensibilità dopaminergica nella via mesolimbica, possa aumentare il rischio di recidive e ridurre l'efficacia antipsicotica a lungo termine.

Nel complesso, la discinesia tardiva è la più chiara conseguenza clinica del trattamento antipsicotico a lungo termine in termini di funzionalità cerebrale. Altri effetti del trattamento antipsicotico a lungo termine sulla struttura e funzione cerebrale, in particolare nei cambiamenti neuropatologici e nel rischio di psicosi per supersensibilità alla dopamina, non sono sostanziali. La letteratura attuale non fornisce evidenze consistenti che supportino cambiamenti funzionali e strutturali irreversibili a livello cerebrale come conseguenza del trattamento antipsicotico a lungo termine, oltre alla discinesia tardiva.

### **RUOLO DELLE STRATEGIE PSICOSOCIALI NEL MODIFICARE IL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO DEGLI ANTIPSIKOTICI**

Una recente meta-analisi ha trovato una piccola/media associazione significativa tra gli esiti clinici ed il recupero personale del paziente schizofrenico, ma i sintomi psicotici hanno mostrato una minore correlazione rispetto ai sintomi affettivi con il recupero personale. Questi dati sottolineano che gli antipsicotici da soli sono insufficienti e l'approccio psicosociale aggiuntivo è necessario per aiutare i pazienti stabilizzati a raggiungere il recupero personale.

Il gruppo di ricerca sugli esiti del paziente schizofrenico (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*, PORT) ha esaminato le evidenze a sostegno di un'ampia varietà di interventi psicosociali per il trattamento a lungo termine della schizofrenia. Il gruppo PORT raccomanda 8 interventi psicosociali con varie indicazioni e per diverse popolazioni. Tra questi vi è la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), il cui impatto va oltre il miglioramento della aderenza ai farmaci antipsicotici, avendo essa stessa un effetto antipsicotico. Tuttavia, non vi sono confronti testa a testa tra la CBT e strategie di riduzione della dose con antipsicotici a lungo termine da ritenere la terapia CBT possa essere una parziale o totale sostituzione dell'antipsicotico a lungo termine. Approcci psicosociali che vedono coinvolte le famiglie rappresentano un altro intervento raccomandato dal gruppo PORT, che possono ridurre recidive e nuovi ricoveri e migliorare l'aderenza al trattamento. Questi interventi non sono generalmente concepiti come alternativa totale o parziale agli antipsicotici, ma piuttosto come un percorso aggiuntivo. Altre evidenze suggeriscono, inoltre, che gli interventi psicosociali possano migliorare il rapporto rischio-beneficio degli antipsicotici a lungo termine mediante un miglioramento funzionale e una riduzione dei rischi cardiometabolici.

### **DIFFERENZE INDIVIDUALI NEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO DEGLI ANTIPSIKOTICI**

Alcuni studi suggeriscono che una minoranza di pazienti (4-30%) potrebbe sospendere il trattamento antipsicotico senza rischio di recidive. Questo *range* probabilmente riflette l'eterogeneità delle popolazioni studiate, i criteri diagnostici per la patologia e le recidive, la durata del follow-up e l'esposizione ad interventi non farmacologici. Pertanto, vi è la necessità di migliori dati epidemiologici e di fattori predittivi utili al fine di sospendere il trattamento antipsicotico con successo in pazienti con sindrome psicotica consistente con una diagnosi di schizofrenia. Ad oggi, non vi sono strategie *evidence-based* capaci di identificare quei soggetti che beneficerebbero di una riduzione della dose di antipsicotico o della sospensione dello



stesso senza rischio di ricadute. Recentemente sono stati identificati un ampio numero di fattori predittivi a livello individuale che includono prospettive genetiche e di *neuroimaging*. In questo momento, nonostante alcuni risultati promettenti, non si è ancora pronti ad applicare i fattori predittivi della risposta alla terapia con antipsicotici a livello di paziente nel mondo reale. La ricerca in futuro dovrebbe indirizzarsi allo sviluppo di modelli predittivi per la sospensione del trattamento con successo.

Nel complesso, il trattamento antipsicotico continuativo dovrebbe essere raccomandato per un periodo a medio termine (cioè 1-3 anni), poiché vi sono forti evidenze a sostegno dell'efficacia degli antipsicotici nel ridurre le ricadute in questo periodo di tempo. Dati sugli esiti a lungo termine sono più discutibili. Inoltre, i dati di mortalità ed esiti neuropatologici non supportano una correlazione con dosi cumulative e con la durata della terapia con antipsicotici (con eccezione della discinesia tardiva). Il trattamento continuativo con antipsicotici a lungo termine è stato associato ad una bassa mortalità da tutte le cause e cause specifiche rispetto alla sospensione dell'antipsicotico. Nonostante la mancanza di studi randomizzati e controllati con placebo a lungo termine, è ragionevole raccomandare il trattamento antipsicotico a lungo termine (cioè > 3 anni), sebbene con diversi suggerimenti aggiuntivi. Inoltre, il trattamento antipsicotico continuativo con una dose > 50% della DDD dovrebbe essere fortemente suggerito (al di sotto di tali dosi aumenta il rischio di recidiva). I LAI dovrebbero essere preferiti rispetto alle formulazioni orali per ridurre al minimo la sospensione della terapia, con conseguente scarsa aderenza al trattamento. Antipsicotici di seconda generazione dovrebbero essere preferiti rispetto a quelli di prima generazione per minimizzare il rischio di discinesia tardiva. Interventi psicosociali, in particolare CBT o quelli che coinvolgono le famiglie, sono utili come approcci aggiuntivi alla terapia farmacologica, anche se non possono sostituire a pieno il trattamento antipsicotico. Nei pazienti che hanno sospeso con successo la terapia antipsicotica per < 1 anno, si raccomanda un attento monitoraggio, tenendo presente che solo una minoranza di pazienti interrompe con successo il trattamento. Non vi sono ancora validi metodi basati sull'evidenza per identificare quegli individui che possono ridurre il dosaggio dell'antipsicotico al di sotto del 50% della DDD o che possono sospendere il trattamento con successo senza rischio di recidive.

**Parole chiave:** antipsicotici, terapia a lungo termine, schizofrenia, rapporto rischio/beneficio, revisione della letteratura

**Conflitto di interesse:** Nessun conflitto dichiarato. L'articolo è frutto della discussione emersa dal "Forum – Il rapporto rischio-benefico del trattamento antipsicotico a lungo termine è favorevole nella maggior parte dei soggetti con schizofrenia e cosa possiamo fare per migliorarlo?"

**Riferimento bibliografico:**

Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry*. 2018 Jun;17(2):149-160.

---

---

## 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](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) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

---

### **Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

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

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



### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

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

---

---