



**Newsletter numero 247 del 15.01.2019**

---

**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

- Accessi al Pronto Soccorso a causa di reazioni avverse da antibiotici in età pediatrica
- Interazioni farmaco-farmaco in un'era di molteplici anticoagulanti: un focus sulle interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti
- Uso del Sildenafil in bambini con ipertensione polmonare
- Atezolizumab in prima linea più chemioterapia nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio avanzato
- Confronto tra BEVZ92 e bevacizumab in combinazione con regimi FOLFOX o FOLFIRI come trattamento di prima linea per il tumore del colon-retto metastatico: uno studio multicentrico, open-label, randomizzato e controllato
- Effetti del pantoprazolo in pazienti a rischio di sanguinamento gastrointestinale in un'unità di terapia intensiva: risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato

**Accessi al Pronto Soccorso a causa di reazioni avverse da antibiotici in età pediatrica***A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Gli antibiotici sono la classe di farmaci più prescritta nella fascia di età pediatrica; negli Stati Uniti, nel 2011 sono state stimate 889 dispensazioni farmaceutiche di prescrizioni di antibiotici ogni 1000 bambini (0-18 anni), corrispondenti a circa 74 milioni di prescrizioni pediatriche. A fronte del fatto che una delle principali conseguenze dell'uso massivo di antibiotici è il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, le reazioni avverse conseguenti alla terapia antibiotica sono tra le principali cause di richiesta di visita medica e di accessi al Pronto Soccorso di bambini negli Stati Uniti. Nonostante la disponibilità di linee-guida per i clinici e di raccomandazioni per i genitori, dati relativi agli anni 2010-2011 denunciano che almeno il 29% delle prescrizioni ambulatoriali di antibiotici, oltretutto per la maggior parte inappropriate per scelta della molecola e per posologia, poteva essere evitato. Pertanto, maggiori informazioni sulla sicurezza degli antibiotici a breve termine, così come sul rischio di sviluppare reazioni avverse che richiedono accesso al Pronto Soccorso, potrebbero aiutare clinici e genitori dei bambini a controbilanciare rischi e benefici di una terapia antibiotica.

Obiettivo del presente studio è stato di identificare gli antibiotici più frequentemente associati al rischio di accesso al Pronto Soccorso per comparsa di evento avverso e quale tipologia di pazienti pediatrici potrebbe maggiormente trarre vantaggio da un atteggiamento prescrittivo più cautelativo.

Per il presente studio sono stati utilizzati i dati provenienti da un campione rappresentativo nazionale di circa 60 ospedali degli Stati Uniti con un reparto di Pronto Soccorso (PS) aperto 24h e con almeno 6 posti letto, partecipanti al National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance (NEISS-CADES), progetto nato dalla collaborazione tra Centers for Disease Control and Prevention (CDC), l'US Consumer Product Safety Commission, e US FDA. I record di tutti gli accessi al PS nel periodo 2011-2015 degli ospedali partecipanti sono stati revisionati da personale specificamente formato; sono stati identificati gli eventi avversi a farmaci (ADE), diagnosticati clinicamente, e fino a 2 farmaci coinvolti. Sono stati estrapolati anche i dati relativi a caratteristiche demografiche del paziente interessato, diagnosi clinica e descrizione dell'evento (codificata successivamente in MedDRA), eventuali errori terapeutici o uso off-label, manifestazioni cliniche, azioni intraprese e disposizioni del medico del PS. Simultaneamente, sono stati consultati i dati provenienti dal database IMS *Quintiles National Prescription Audit* (NPA) per analizzare le dispensazioni farmaceutiche delle prescrizioni di antibiotici per uso sistemico nello stesso periodo. IMS Quintiles NPA raccoglie le prescrizioni farmaceutiche dispensate da 48.000 farmacie negli Stati Uniti, che coprono circa l'80% delle vendite di farmacie e *drugstore*.

I casi sono stati definiti come tutti gli accessi al PS tra il 2011 e il 2015 attribuiti dal clinico all'uso sistemico (orale o parenterale) di antibiotico in bambini e adolescenti fino a 19 anni di età. Gli accessi al PS per eventi avversi causati da altri farmaci ad uso sistemico sono stati considerati come gruppo di confronto. Gli eventi avversi sono stati classificati come reazioni allergiche (reazioni immuno-mediate come quelle di ipersensibilità, Sindrome di Steven-Johnson), effetti avversi (effetti farmacologici non desiderati o reazioni idiosincrasiche, a dosi raccomandate), effetti da sovradosaggio e altri effetti tra cui reazioni al sito di iniezione e soffocamento. Sono state categorizzate in base alla gravità in maniera mutualmente esclusiva (ad esempio se un caso riportava angioedema e nausea moderata era classificato come reazione allergica di grado moderato-severo, in quanto prevaleva l'evento avverso *angioedema*). Le ospedalizzazioni includevano il ricovero in reparto, il ricovero per osservazione e il trasferimento in un'altra struttura ospedaliera.

Sono stati esclusi i casi di accessi al PS di bambini di età inferiore a 10 anni che avevano assunto il farmaco senza la supervisione di un adulto e i casi in cui l'evento avverso era conseguenza di fallimento terapeutico, non-aderenza al trattamento, disturbo da uso di droga, autolesionismo intenzionale, esposizione occupazionale o ad un farmaco somministrato in PS.

I casi raccolti dagli ospedali coinvolti nel progetto NEISS-CADES sono stati pesati per calcolare le stime nazionali di accessi al PS (con intervallo di confidenza al 95%, IC 95%). Utilizzando la stima delle prescrizioni di antibiotico per uso sistemico dispensate dalle farmacie, sono stati

calcolati i tassi di accessi al PS per reazioni avverse all'uso di antibiotici in bambini non ospedalizzati.

Sono stati stimati 69.464 (IC 95%: 53.488-85.441) accessi all'anno al PS negli Stati Uniti a causa di ADE da antibiotici nella popolazione pediatrica. Gli accessi per ADE da antibiotico coprivano quasi la metà di tutti gli accessi al PS per un ADE conseguente all'uso sistemico dei farmaci [46,2% (43,2-49,1)], proporzione che aumenta nei bambini al di sotto di 2 anni di età [63,9% (60,0-67,8)] e diminuiva invece nella popolazione di età superiore a 10 anni [32,4% (29,7-35,2)]. Poco più della metà degli accessi pediatrici al PS per ADE da antibiotici coinvolgeva le femmine (53,7%) e solo il 3% degli accessi si concludeva con un ricovero in reparto.

I bambini sotto i due anni accedevano al PS più frequentemente a causa di un ADE da antibiotici che da qualsiasi altro farmaco [40,7% (38,5-42,8) vs 19,7% (16,1-23,3), rispettivamente], così come la reazione allergica era l'evento avverso più frequentemente registrato all'accesso al PS dopo uso di antibiotico rispetto all'accesso al PS per un evento avverso da altro farmaco [86,1% (82,3-89,8) vs 25,7% (22,8-28,5)]. Il tasso di accesso al PS per un ADE da antibiotico era quattro volte più alto nei bambini al di sotto di due anni di età che nella popolazione di età compresa tra i 10 e i 19 anni.

Relativamente agli antibiotici implicati, nella quasi totalità dei casi [95,9% (95-96,7)] si trattava di antibiotici appartenenti alla stessa classe; solo nel 2,2% dei casi erano implicati antibiotici di due differenti classi, e solo l'1,9% dei casi riportava l'uso di antibiotico per via parenterale. Le penicilline erano gli antibiotici più frequentemente riportati (55,7%), seguiti da cefalosporine e sulfamidici (11,9% per entrambe le classi). Considerando anche il trend prescrittivo, sulfamidici e clindamicina registravano i tassi più alti di accessi al PS, rispettivamente 18 e 16 ogni 10000 prescrizioni dispensate.

Le reazioni allergiche di grado lieve erano quelle più comunemente diagnosticate all'accesso al PS e la loro frequenza variava da 51,4% per i chinoloni, a 80,9% per sulfamidici e 81% per penicilline. Per sulfamidici e clindamicina è stato stimato l'NNH (numero necessario per la comparsa di un evento) più basso (rispettivamente, 1 su 688 e 1 su 856 prescrizioni). Le reazioni allergiche di grado moderato-severo (reazioni anafilattiche) sono state documentate nel 30% dei casi di accessi al PS da chinoloni e nel 19% da tetracicline. Il NNH più basso è stato registrato per i chinoloni (1 su 2525 prescrizioni).

Nei bambini di età inferiore a 9 anni, l'amoxicillina è stato l'antibiotico maggiormente coinvolto nei casi di accesso al PS per ADE, ma la percentuale diminuiva all'aumentare dell'età ( $\leq 2$  anni: 67,6%; 3-4 anni: 54,5%; 5-9 anni: 44,7%). Per contro, nei bambini di età superiore ai 9 anni l'antibiotico maggiormente coinvolto era la combinazione sulfametossazolo-trimetoprim (24,3%). Difatti, il tasso più alto di accesso al PS è stato registrato per evento avverso da amoxicillina nei bambini più piccoli ( $\leq 2$  anni) (29,9 accessi su 10.000 dispensazioni), e da sulfametossazolo-trometoprim nei quelli più grandi ( $\geq 9$  anni) (24,2 accessi su 10.000 dispensazioni).

Negli Stati Uniti, le reazioni avverse da antibiotici causano circa 70.000 accessi pediatrici al pronto soccorso all'anno. Gli antibiotici sono implicati in circa la metà degli accessi al PS per evento avverso nei bambini di ogni età, ma il dato arriva a due terzi, quando si tratta di bambini di età inferiore a 2 anni.

I risultati dello studio devono essere interpretati considerando anche una potenziale sottostima del reale consumo di antibiotici. Inoltre, la mancanza di informazioni su indicazioni d'uso e posologia della terapia antibiotica non hanno consentito una valutazione dell'appropriatezza prescrittiva.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato dal governo federale degli Stati Uniti. Tutti gli autori sono dipendenti del CDC e hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

**Parole chiave:** reazioni avverse a farmaci, antibiotico-resistenza, bambini, pronto soccorso.

#### Riferimento bibliografico

Lovegrove MC *et al.* US Emergency Department Visits for Adverse Drug Events From Antibiotics in Children, 2011-2015. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2018, DOI: 10.1093/jpids/piy066.

**Interazioni farmaco-farmaco in un'era di molteplici anticoagulanti: un focus sulle interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti***A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

Gli anticoagulanti orali sono alcuni dei farmaci più comunemente prescritti, in particolare tra gli anziani, pur essendo una delle classi di farmaci più a rischio di causare eventi avversi. Le tendenze recenti mostrano un aumento del tasso di prescrizione degli anticoagulanti orali diretti come dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban mentre molti pazienti continuano una terapia con warfarin per una serie di motivi. Un componente essenziale della gestione della terapia anticoagulante di alta qualità e l'uso sicuro di questi farmaci ad alto rischio è la gestione dell'interazione farmaco-farmaco. Tutti gli anticoagulanti orali hanno interazioni con altri farmaci e necessitano di vigilanza e spesso di un intervento. Nonostante il warfarin sia noto per le sue numerose interazioni farmacologiche, nessun farmaco è controindicato con warfarin purché l'interazione con il farmaco sia considerata prima dell'inizio del farmaco interagente.

La capacità di regolare la dose di warfarin consente al medico di spiegare l'interazione tramite il monitoraggio dell'International Normalized Ratio (INR). Gli anticoagulanti orali diretti, pur avendo il vantaggio di un minor numero di interazioni farmacologiche, non hanno una strategia di monitoraggio o gestione del laboratorio ben riconosciuta su come gestire le interazioni quando si verificano a causa dell'esperienza limitata e pochi dati sull'adeguamento della dose senza compromettere la sicurezza ed efficacia. Infine, le interazioni farmacodinamiche con gli agenti antiplastrinici, i FANS e gli agenti serotoninergici non devono essere trascurati e possono effettivamente presentare un rischio simile, se non maggiore, per gli effetti avversi rispetto alle interazioni farmacocinetiche.

Sia per il warfarin sia per gli anticoagulanti orali diretti, il clinico deve determinare quali tra le potenziali interazioni sono realmente clinicamente rilevanti e quindi sviluppare una strategia di gestione specifica per il paziente. Un importante punto di partenza per la gestione delle interazioni tra farmaci anticoagulanti orali e la determinazione della loro rilevanza clinica è la comprensione dei meccanismi di potenziali interazioni e di quali altri fattori possono contribuire al rischio del paziente per eventi avversi.

Lo scopo di questa review è di evidenziare le interazioni farmacologiche più clinicamente rilevanti sia per warfarin che per gli anticoagulanti orali diretti e le relative strategie di gestione.

**WARFARIN**

Il warfarin ha oltre 200 interazioni farmacologiche identificate, alcune con evidenze a supporto limitate, quindi il clinico deve determinare quali interazioni sono clinicamente rilevanti e prudenti. La risposta di un paziente al warfarin è altamente individuale e le interazioni farmacologiche non fanno eccezione. Il warfarin viene metabolizzato esclusivamente a livello epatico, con S-warfarin (l'enantiomero più potente) metabolizzato principalmente attraverso il citocromo (CYP)2C9 con un contributo del CYP3A4. L'enantiomero R-warfarin, meno potente, viene metabolizzato tramite CYP1A2 e CYP3A4, con un contributo minore di CYP2C19. Le interazioni più clinicamente significative sono quelle che coinvolgono l'inibizione o l'induzione delle vie del CYP che metabolizzano sia S-warfarin che R-warfarin.

***Inibitori***

Le interazioni degli inibitori del CYP450 più clinicamente significativi che dovrebbero catturare la massima attenzione riguardo la loro affidabilità sono: fluconazolo (e altri -azoli orali), amiodarone, sulfametossazolo / trimetoprim e metronidazolo, in quanto inibitori di S-warfarin, l'enantiomero più potente del warfarin.

Il fluconazolo influenza il metabolismo dell' S-warfarin inibendo CYP2C9 e CYP3A4 nonché il metabolismo dell'R-warfarin da parte del CYP2C19 e questo si manifesta con un elevato INR e provocando sanguinamenti. Un'indicazione comune per il fluconazolo è la somministrazione monodose per la candidosi vaginale e almeno un caso clinico ha indicato un aumento di INR

dopo somministrazione di fluconazolo in dose singola in pazienti trattati con warfarin. Si ritiene che questa risposta inibitoria sia leggermente più bassa per il voriconazolo probabilmente a causa dell'inibizione più debole del CYP2C9.

L'amiodarone interagisce con il warfarin causando il prolungamento del tempo di protrombina a causa della sua inibizione del metabolismo di S-warfarin e R-warfarin. Esistono numerose segnalazioni sulla necessità di diminuire le dosi di warfarin e aumentare l'INR correlato all'interazione warfarin-amiodarone. I dati sono misti in merito agli eventi emorragici correlati a questa interazione, sebbene sia possibile che la gestione attenta del warfarin possa prevenire eventi avversi di sanguinamento e alterare la capacità di interpretare accuratamente questi dati. Ad aggravare la difficoltà nella gestione di questa interazione è la lunga emivita dell'amiodarone e la presenza o l'assenza di una dose di carico, che può rendere difficile distinguere i tempi di inizio dell'insorgenza e di compensazione.

Il componente sulfametossazolo del farmaco di associazione sulfametossazolo/trimetoprim, inoltre, è noto per inibire il metabolismo di S-warfarin e spostare il warfarin dai siti di legame proteici aumentando così l'INR e il rischio di sanguinamento.

Infine, il metronidazolo ha dimostrato di aumentare l'INR e causare eventi avversi di sanguinamento quando combinato con warfarin a causa della sua inibizione del metabolismo di S-warfarin.

### **Induttori**

Farmaci che inducono l'attività enzimatica di CYP2C9, CYP3A4 e, in misura minore, CYP1A2 possono effettivamente ridurre l'efficacia di warfarin ed esporre i pazienti al rischio di trombosì. I ben noti induttori enzimatici come rifampicina e carbamazepina possono causare riduzioni significative dell'INR e aumenti del fabbisogno di dosi di warfarin. In contrasto con le interazioni degli inibitori, l'inizio e l'offset delle interazioni tra gli induttori possono essere ritardati a causa del tempo richiesto al fegato per sintetizzare un ulteriore enzima, ma dipende anche dall'emivita del farmaco dell'induttore.

### **Strategie di gestione**

La comprensione dei tempi di insorgenza e di offset, nonché l'entità dell'effetto di interazioni clinicamente significative sono fondamentali per la gestione delle interazioni farmacologiche con warfarin. I rapporti mostrano che la concomitante somministrazione di warfarin-fluconazolo e warfarin-amiodarone può richiedere una riduzione della dose di warfarin del 20-50% e del 20-40%, rispettivamente. L'entità di entrambe le interazioni sembra essere dose-dipendente (maggiore è la dose di fluconazolo o amiodarone, maggiore è l'entità dell'interazione). L'entità delle interazioni sulfametossazolo-trimetoprim e metronidazolo sembra essere simile, richiedendo una riduzione della dose di warfarin del 25-40%.

Come è tipico per le interazioni di tipo inibitore del CYP, l'esordio può essere relativamente rapido, entro 3-5 giorni. Per l'amiodarone a lunga durata d'azione, l'esordio può essere osservato già dalla prima settimana, soprattutto se si utilizza una dose di carico di amiodarone. Per gli antifungini azolici, sulfametossazolo-trimetoprim e metronidazolo, il monitoraggio dell'INR il giorno 3, 4 o 5 della terapia è un intervallo di tempo appropriato per iniziare a vedere un aumento dell'INR, con conseguente aggiustamento della dose di warfarin. La compensazione dell'inibizione enzimatica è simile all'esordio e i pazienti possono generalmente riprendere la dose precedente di warfarin stabile dopo l'offset del farmaco interagente. Per l'amiodarone, una strategia comune è monitorare l'INR una settimana dopo l'inizio dell'amiodarone e poi una volta alla settimana fino a quando l'INR è stabile.

Le interazioni tra gli induttori potrebbero dover essere gestite in modo diverso data la possibilità di insorgenza ritardata e offset. L'interazione con rifampicina può manifestarsi già alcuni giorni dopo l'inizio della rifampicina, data la sua emivita relativamente breve, ed è stato riportato che possono essere necessarie settimane per stabilizzare l'INR data la forza dell'interazione. L'offset è simile, con preoccupazioni per INR significativamente elevato dopo l'interruzione del farmaco interagente. Alcuni pazienti hanno richiesto oltre il 50% di aumento della dose di warfarin dopo l'inizio della rifampicina e una riduzione successiva simile dopo la sua sospensione. Non è inusuale osservare un fabbisogno di dosi di warfarin tra 20 e 25 mg al giorno in seguito a somministrazione concomitante di rifampicina. Una strategia di gestione prudente dovrebbe includere un frequente monitoraggio dell'INR (ad esempio, 2 volte alla settimana) con aumenti/diminuzioni della dose di warfarin, con la somministrazione e la sospensione di rifampicina, rispettivamente.

L'induzione da parte della carbamazepina può richiedere settimane all'insorgenza e offset a causa della sua emivita più lunga. I pazienti hanno richiesto un aumento della dose del 49% con concomitante carbamazepina. La gestione dell'interazione carbamazepina-warfarin dovrebbe includere il monitoraggio settimanale dell'INR con aumenti della dose di warfarin aggressivi dopo l'inizio e diminuzioni dopo l'interruzione.

Data la reputazione di questi farmaci per causare cambiamenti significativi nell'INR, alcuni clinici possono empiricamente modificare la dose di warfarin per evitare il rischio di INR sovratrapeutico o subterapeutico e, potenzialmente, ridurre il numero di visite di monitoraggio. Mentre queste interazioni farmacologiche sono abbastanza comuni e questa può essere una strategia efficace in alcuni pazienti, non tutti i pazienti risponderanno in modo uniforme, pertanto in un non-responder l'aggiustamento della dose empirica potrebbe causare un INR fuori range.

È importante ricordare che altri fattori influenzano le interazioni antimicrobici-warfarin. Ad esempio, l'infezione acuta da sola può aumentare l'INR nei pazienti con warfarin, indipendentemente dalla terapia antimicrobica. Questo potrebbe essere il risultato della risposta dello stress del corpo a un'infezione acuta o diminuzione dell'apporto di vitamina K a causa di malattia, malessere o alterazione dell'appetito.

Infine, per i pazienti con labilità dell'INR dovuta a frequenti iniziazioni/interruzioni di un farmaco interagente, una strategia alternativa potrebbe essere quella di cercare un altro farmaco non interagente per trattare la condizione, se appropriato. Un medico potrebbe prendere in considerazione la possibilità di cambiare warfarin in un DOAC se il farmaco interagente non interagisce anche con esso.

### **ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC)**

I DOAC sono substrato per la p-glicoproteina (p-gp), un trasportatore di efflusso localizzato nell'intestino, e pertanto sono tutti suscettibili ai farmaci che inducono o inibiscono la p-gp. Inoltre, rivaroxaban e l'apixaban subiscono un metabolismo minore da parte degli enzimi del CYP nel fegato.

Le alterazioni in altri modi di eliminazione (ad es. renale) dovrebbero essere considerate come eventualmente sinergici agli effetti dell'assorbimento e cambiamenti metabolici causati da interazioni farmaco-farmaco. Valutare la rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche con i DOAC è difficile dato la scarsità di dati talvolta limitati a studi di farmacocinetica con un piccolo numero di volontari sani o analisi di pazienti in sperimentazione clinica. L'esperienza del mondo reale è limitata ai case report di interazioni e eventi avversi pubblicati.

#### ***Inibitori***

Le interazioni tra inibitori di P-gp e CYP3A4 possono essere difficili da valutare. Per rivaroxaban e apixaban è riportato che solo i farmaci che inibiscono la p-gp e inibiscono fortemente il CYP3A4 sono rilevanti a causa del contributo metabolico relativamente minore di CYP3A4.

Per dabigatran, edoxaban e betrixaban, esistono invece indicazioni farmaco-specifiche su come gestire alcune interazioni con gli inibitori di p-gp.

Ciò che può essere difficile da discernere nel mondo reale è la grandezza dell'inibizione di CYP3A4 di uno o di più potenziali farmaci interagenti e l'impatto additivo di altri fattori rilevanti che portano ad aumentare i livelli di DOAC e quindi ad aumentare il rischio di sanguinamento. Ad esempio, età avanzata, basso peso corporeo, l'insufficienza epatica o renale possono aumentare l'esposizione al DOAC indipendentemente dalle interazioni farmacologiche.

#### ***Induttori***

Tutti i DOAC sono soggetti a interazioni farmacologiche con gli induttori di p-gp, e rivaroxaban e apixaban sono soggetti a interazioni con gli induttori di CYP3A4.

I casi clinici pubblicati di queste interazioni includono livelli sub-terapeutici di dabigatran senza trombosi in pazienti con concomitante uso di carbamazepina e eventi avversi trombotici come conseguenza delle interazioni con gli induttori. Basato su dati di farmacocinetica che dimostrano diminuzioni significative delle concentrazioni di DOAC, aumentato rischio di fallimento del trattamento ed effetti avversi trombotici, l'uso di DOAC non è raccomandato in associazione con induttori di p-gp e CYP3A4.

I dati emergenti possono consentire decisioni di dosaggio dell'induttore più sfumate. In un caso clinico sono state riportate normali concentrazioni di apixaban in un paziente che assumeva carbamazepina a basse dosi, a supporto di un effetto induttore dose-dipendente.

#### ***Strategie di gestione***

L'etichettatura del prodotto fornisce alcune indicazioni specifiche per la gestione delle interazioni con gli inibitori. Le raccomandazioni tra l'etichettatura americana, canadese ed europea differiscono in alcuni aspetti, nonostante tutte le agenzie di regolazione si affidino agli stessi dati per ricavare le loro raccomandazioni. Per la claritromicina, un inibitore della p-gp e un forte inibitore del CYP3A4, l'etichettatura aggiornata riflette studi recenti che suggeriscono l'assenza di un'interazione clinicamente rilevante con dabigatran, rivaroxaban e apixaban, nonostante una precedente raccomandazione di evitare questa combinazione. Una riduzione della dose di edoxaban è raccomandata con l'uso concomitante di claritromicina secondo l'etichettatura dei prodotti negli Stati Uniti ma non in Canada o Europa.

Le potenziali interazioni con i DOAC che causano più angoscia riguardano i farmaci inibitori di p-gp e inibitori del CYP3A4 deboli o moderati, in quanto l'entità dell'interazione è spesso poco chiara. L'etichettatura dei prodotti negli Stati Uniti, in Canada e in Europa è coerente nel raccomandare che non è necessario un adeguamento della dose con DOAC e amiodarone, e questo è supportato da studi di farmacocinetica ed analisi secondarie di studi clinici di popolazione. Per dronedarone è raccomandata una riduzione della dose o è controindicato con dabigatran, mentre è consigliata una riduzione della dose di edoxaban in Canada e in Europa. Infine, verapamil presenta un interessante dilemma, in quanto sotto-analisi di studi clinici non hanno evidenziato differenze di sicurezza o efficacia nei pazienti che assumevano verapamil, mentre le raccomandazioni sull'etichettatura variano dalla separazione delle dosi alla riduzione della dose a nessuna modifica della dose.

Ciò che rende queste interazioni con gli inibitori più confuse, in aggiunta alle varie etichettature, è l'influenza di altri fattori sull'interazione. Per esempio, i dati di modellizzazione farmacocinetica dimostrano un aumento significativo dell'esposizione a rivaroxaban quando somministrato con verapamil, e in particolare con il declino della funzione renale, tuttavia l'etichettatura del prodotto è vaga o varia. È opportuno utilizzare un giudizio clinico se ad un'interazione moderata si aggiungono altri fattori come ulteriori farmaci, età avanzata, basso peso, insufficienza renale o concomitanti farmaci antiplastrici. Inoltre andrebbero attentamente ponderati i rischi di sanguinamento a causa dei fattori di rischio additivi rispetto ai rischi di trombosi. È prudente evitare aggiustamenti della dose empiricamente, poiché l'interazione potrebbe non manifestarsi allo stesso modo in tutti i pazienti.

Se esiste una preoccupazione su una combinazione di farmaci e DOAC, è opportuno considerare quanto segue:

- Il farmaco interagente può essere sostituito con un altro non interagente?
- Il paziente è disposto e in grado di passare a warfarin?
- È possibile separare il farmaco inibitore dabigatran e p-gp di 2 ore? Questa potrebbe essere una strategia per aggirare l'interazione p-gp. Questo potrebbe funzionare per dabigatran etexilato (il profarmaco di dabigatran) che al contrario del dabigatran è un substrato di p-gp: separando la sua somministrazione da quella di inibitori della p-gp, si consente un assorbimento adeguato del farmaco. Questa strategia probabilmente non sarà efficace per nessuno degli altri DOAC, in quanto non sono profarmaci.

Per le interazioni tra gli induttori e i DOAC, le raccomandazioni di etichettatura sono generalmente coerenti nel suggerire di evitare la combinazione, poiché esistono dati che mostrano concentrazioni plasmatiche di DOAC ridotte e il rischio di perdita di efficacia.

### **Interazioni farmacodinamiche**

Nel discutere le interazioni tra farmaci anticoagulanti orali, gran parte del focus è sulle interazioni farmacocinetiche. Nonostante la loro importanza, l'intervento più utile dei clinici riguarda la prevenzione dei danni causati dall'interazione con i farmaci anticoagulanti in considerazione dell'effetto di sanguinamento additivo della terapia antiplastrica (APT). La presenza di questa interazione farmacologica è piuttosto diffusa: una meta-analisi di quattro studi su warfarin / DOAC e fibrillazione atriale riporta che il 33,4% di oltre 42000 pazienti studiati assumevano un farmaco antiplastrico oltre all'anticoagulante.

È ben noto che la combinazione di warfarin e l'APT singolo o doppio aumenta significativamente il rischio di sanguinamento maggiore da 2 a 4 volte, rispettivamente.

Ciò che distingue l'interazione warfarin/APT è che l'INR frequentemente rimane inalterato in presenza di APT, quindi nessuna regolazione della dose di warfarin può aggirare l'interazione. Mentre sono disponibili meno dati per i DOAC, sembra che il rischio aumentato di

sanguinamento con APT concomitante persiste rispetto ai pazienti senza APT, anche se è ancora difficile quantificare come questo si colleghi all'emorragia da warfarin legata all'APT.

In due recenti studi clinici che hanno confrontato la terapia con DOAC e P2Y12 con la terapia tripla basata warfarin+ l'aspirina +inibitore P2Y12, in pazienti con fibrillazione atriale sottoposti ad intervento coronarico percutaneo con stent coronarico, il rischio di emorragia era significativamente inferiore nel gruppo trattato con DOAC e P2Y12 rispetto al gruppo di terapia tripla basata sul warfarin.

L'uso di aspirina è risultato un predittore indipendente di emorragia intracranica nei pazienti con fibrillazione atriale che assumono warfarin o apixaban, e la mortalità dopo emorragia intracranica si avvicina al 50% indipendentemente dall'anticoagulante usato.

Alcune situazioni particolari giustificano l'aggiunta dell'APT alla terapia anticoagulante orale, come ad esempio nel primo anno successivo al posizionamento dello stent coronarico in pazienti con un'altra indicazione per anticoagulante e in pazienti con valvole cardiache protesiche.

Tuttavia, i medici dovrebbero regolarmente valutare la necessità continua sia dell'APT e dell'anticoagulante, sia di altri fattori di rischio di sanguinamento e interrompere una delle terapie non appena clinicamente fattibile.

È noto che la combinazione di anticoagulanti e FANS aumenta il rischio di sanguinamento, particolarmente nel tratto gastrointestinale superiore. Gli inibitori selettivi della cicloossigenasi (COX) -2 causano meno sanguinamento rispetto agli inibitori non specifici della COX-1, tuttavia il rischio di sanguinamento rimane elevato nei non utilizzatori di FANS. Gli inibitori della pompa protonica possono ridurre il rischio di sanguinamento gastrointestinale per entrambi i tipi di FANS.

Se un FANS è assolutamente necessario per il controllo del dolore e non sono disponibili alternative accettabili, sarebbe opportuno considerare se un COX-2 selettivo sarebbe appropriato e/o considerare l'aggiunta di un agente gastroprotettore. Infine, gli agenti serotoninergici come gli SSRI possono aumentare il rischio di sanguinamento se combinati con anticoagulanti orali, in particolare sanguinamento gastrointestinale e emorragia intracranica. In risposta al danno vascolare, le piastrine rilasciano serotonina, che stimola aggregazione piastrinica; gli SSRI esercitano il loro effetto inibitorio, le piastrine rilasciano meno serotonina, che potrebbe compromettere l'aggregazione piastrinica e aumentare il rischio di sanguinamento. Tuttavia, studi che valutano gli esiti emorragici nei pazienti che assumono anticoagulanti e SSRI sono ancora inconcludenti. I dati sono limitati principalmente a studi caso-controllo retrospettivi o di coorte con alcune segnalazioni di un aumentato rischio di sanguinamento, mentre altri non hanno riportato alcuna differenza.

La gestione dell'interazione con i farmaci anticoagulanti orali è complessa. Richiede la conoscenza di quali interazioni sono clinicamente rilevanti, nonché i meccanismi di interazione al fine di garantire la sicurezza e l'efficacia anche in presenza di farmaci interagenti. Il monitoraggio vigile da parte di medici esperti, oltre ai dati emergenti sulle interazioni farmacologiche, può aiutare i sistemi sanitari a raggiungere l'obiettivo condiviso di prevenire eventi avversi nei pazienti che assumono anticoagulanti orali.

**Parole chiave:** anticoagulanti, interazioni tra farmaci, review

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

**Riferimento bibliografico:** Vazquez, SR. Drug-Drug Interactions in an Era of Multiple Anticoagulants: A Focus on Clinically Relevant Drug Interactions. *Blood*. 2018;132(21):2230-2239. doi: 10.1182/blood-2018-06-848747.

## Uso del Sildenafil in bambini con ipertensione polmonare

A cura del Dott. Luca Gallelli

L'ipertensione polmonare (PH) è caratterizzata da un progressivo aumento della resistenza vascolare polmonare che porta ad insufficienza ventricolare destra e morte prematura. Il

sildenafil è un inibitore della fosfodiesterasi (PDE) di tipo 5 con effetti vasodilatatori sulla vascolarizzazione polmonare mediante un aumento della guanosina monofosfato ciclica. Il sildenafil non è attualmente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nella popolazione pediatrica; tuttavia, nella fascia di età compresa tra 1 e 17 anni è stato ampiamente utilizzato dal 2005. Ad oggi vi sono dati discordanti relativi all'utilizzo del sildenafil nel trattamento della PH specie in età pediatrica.

Lo scopo dello studio è stato quello di descrivere i risultati ottenuti con l'uso di sildenafil in neonati e bambini con PH.

A tale scopo è stato effettuato uno studio di coorte retrospettivo su bambini (<18 anni) con PH trattati o non trattati con sildenafil tra il 2004 e il 2015. Sono stati inclusi nello studio 269 bambini: di questi, 47 presentavano ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, 53 cardiopatia congenita, 135 displasia broncopolmonare, 24 ernia diaframmatica congenita e 7 altre patologie.

Il range di dose di mantenimento utilizzata è stata di 1 mg/kg per via enterale ogni 8 ore. Per via parenterale la dose utilizzata era il 50% di quella enterale. Nell'84,8% dei pazienti, il sildenafil è stato utilizzato come monoterapia iniziale, mentre nel 15,2% dei pazienti come terapia aggiuntiva. Il follow-up mediano è stato di 3,1 anni (2 settimane-12,4 anni). Al follow-up, 99 pazienti (37%) sono rimasti in trattamento con sildenafil o sono passati al tadalafil, 93 (35%) hanno interrotto il sildenafil a causa del miglioramento della PH, 54 (20%) sono morti e 20 (7%) sono stati persi al follow-up. La PH è migliorata nei pazienti con displasia broncopolmonare, consentendo la sospensione del sildenafil nel 45% dei casi. Diciotto pazienti sono morti a causa della PH e 36 a causa di altre cause sistemiche. Due pazienti hanno sospeso il sildenafil per sviluppo di broncocostrizione con desaturazione. La sopravvivenza globale è risultata significativamente più bassa nei pazienti con displasia broncopolmonare e ernia diaframmatica congenita rispetto ai pazienti con PH idiopatica e cardiopatia congenita.

In conclusione, il sildenafil a basso dosaggio è risultato ben tollerato. Malgrado i pazienti con displasia broncopolmonare e ernia diaframmatica congenita hanno elevata mortalità, i bambini sopravvissuti hanno mostrato una maggiore probabilità di miglioramento della PH.

**Parole chiave:** ipertensione polmonare, sildenafil, mortalità

**Conflitto di interessi:**

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi

**Riferimenti bibliografici:**

Cohen et al. Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension. J Pediatr.2018

**Atezolizumab in prima linea più chemioterapia nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio avanzato**

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il trattamento farmacologico standard di prima linea per il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) allo stadio avanzato è la chemioterapia con platino (carboplatino o cisplatino) combinato con etoposide. Nonostante un grado di risposta del 60/65%, progressi limitati sono stati compiuti negli ultimi due decenni, con modesti esiti ed una mediana di sopravvivenza globale (OS) di circa 10 mesi. A causa dell'elevato grado di mutazione del SCLC si è ipotizzato che questi possano essere immunogenici e potrebbero pertanto rispondere agli inibitori dei checkpoint immunitari. Infatti, la combinazione di immunoterapia e chemioterapia potrebbe aumentare l'immunità antitumorale e migliorare l'outcome. L'atezolizumab è un anticorpo umanizzato monoclonale diretto contro l'anti-programmed death ligand 1 (PD-L1) che inibisce la morte PD-L1-programmata (PD-1) ed il signaling PD-L1-B7-1 ed è pertanto in grado di ripristinare l'immunità tumorale specifica dei linfociti T. In uno studio di fase clinica 1, la monoterapia con atezolizumab ha presentato un accettabile profilo di sicurezza, con

promettente durata di risposta in pazienti con SCLC recidivante o refrattario. Lo studio clinico IMpower133 ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di atezolizumab o placebo al trattamento di prima linea con carboplatino e etoposide in pazienti con SCLC a grado elevato.

In questo studio è riportata un interim analisi della sopravvivenza globale ed un'analisi finale della sopravvivenza libera da progressione.

Lo studio clinico IMpower133 è uno studio multinazionale, di fase 1 (sicurezza) e di fase 3 (efficacia), in doppio-cieco, randomizzato, controllato con placebo. I pazienti eleggibili erano adulti con SCLC di grado esteso, diagnosticato istologicamente o citologicamente come definito in accordo con il "Veterans Administration Lung Study Group staging" misurato in accordo all' "Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, e con un "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score di 0 o 1, che non avevano ricevuto trattamenti precedenti per SCLC di grado avanzato. Erano eleggibili anche pazienti con metastasi del SNC asintomatici precedentemente trattati. I criteri chiave di esclusione erano: storia di malattia autoimmune e precedente trattamento con agonisti CD137 o terapia con inibitori degli immune-checkpoint. I pazienti arruolati nello studio erano divisi in due gruppi (1:1 ratio) e ricevevano nella fase di induzione, 4 cicli di 21 giorni di carboplatino (area sotto la curva di 5 mg/ml/min, somministrato i.v. al giorno 1 do ogni ciclo) ed etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, somministrato i.v al giorno 1 e 3 di ciascun ciclo) con atezolizumab (ad una dose di 1200 mg, somministrato i.v. al giorno 1 di ciascun ciclo) o placebo. La fase di induzione era seguita da una fase di mantenimento durante la quale i pazienti ricevevano atezolizumab o placebo (in base al precedente gruppo di appartenenza assegnato in modo random) fin quando non presentavano effetti tossici inaccettabili, progressione della malattia o nessun beneficio clinico. I due endpoint finali erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) (valutata dall'investigatore) e la OS nella popolazione intention to-treat. End-point secondari importanti includevano il grado di risposta oggettivo (in accordo con RECIST) e la durata della risposta. Tra il 6 giugno 2016, e il 31 maggio 2017, un totale di 403 pazienti erano arruolati in 106 diversi luoghi in 21 Paesi ed erano assegnati a caso (random) al gruppo dell'atezolizumab (201 pazienti) o al gruppo placebo (202 pazienti). Ventuno pazienti di ciascun gruppo ricevevano irradiazione cranica profilattica. Nella popolazione intention-to-treat, 104 pazienti del gruppo atezolizumab e 116 nel gruppo placebo ricevevano almeno una terapia successiva. Quindici pazienti nel gruppo placebo ricevevano immunoterapia successiva. Al tempo del data cut-off, la mediana di follow-up era di 13.9 mesi. Nel gruppo atezolizumab un totale di 104 pazienti (51.7%) e nel gruppo placebo un totale di 134 pazienti (66.3%) decedevano. La OS era significativamente maggiore nel gruppo atezolizumab (mediana, 12.3 mesi; 95% intervallo di confidenza [CI], 10.8 a 15.9) rispetto al gruppo placebo (mediana, 10.3 mesi; 95% CI, 9.3 a 11.3). L'hazard ratio stratificato per la morte era 0.70 (95% CI, 0.54 a 0.91; P = 0.007) e la OS a 1 anno era del 51.7% nel gruppo atezolizumab e 38.2% nel gruppo placebo. Nel gruppo atezolizumab un totale di 171 pazienti (85.1%) e 189 pazienti nel gruppo placebo (93.6%) presentavano progressione della malattia o morivano. La PFS era maggiore nel gruppo atezolizumab (mediana, 5.2 mesi; 95% CI, 4.4 a 5.6) rispetto al gruppo placebo (mediana, 4.3 mesi; 95% CI, 4.2 a 4.5). L'hazard ratio stratificato per la progressione o la morte era di 0.77 (95% CI, 0.62 a 0.96; P = 0.02). Il profilo di sicurezza di atezolizumab più carboplatino e etoposide era consistente con i profili precedentemente riportati per i singoli agenti senza ulteriori nuove osservazioni. Gli eventi avversi relative a ciascun componente del regime terapeutico adottato nello studio clinico si verificavano in 188 pazienti (94.9%) nel gruppo dell'atezolizumab e in 181 pazienti (92.3%) nel gruppo placebo. Gli eventi avversi più comuni di grado 3 o 4 erano neutropenia, anemia, e diminuita conta neutrofila.

Le morti correlate al trattamento si verificavano in 3 pazienti (1.5%) nel gruppo di atezolizumab (le morti erano dovute a neutropenia in 1 paziente, polmonite in 1 paziente, e causa ignota in 1 paziente) e in 3 pazienti (1.5%) nel gruppo placebo (la morte era dovuta a polmonite in 1 paziente, shock settico in 1 paziente, e insufficienza cardiopolmonare in 1 paziente). Eventi avversi immunorelati si verificavano in 79 pazienti (39.9%) nel gruppo di atezolizumab e in 48 pazienti (24.5%) nel gruppo placebo con rash e ipotiroidismo tra i più comuni.

Conclusione: In conclusione l'aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia di prima linea nel

trattamento del SCLC di grado avanzato determinava un significativo aumento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chemioterapia.

**Riferimento bibliografico:** First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer

L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczęśna, L. Havel, M. Krzakowski, M.J. Hochmair, F. Huemer, G. Losonczy, M.L. Johnson, M. Nishio, M. Reck, T. Mok, S. Lam, D.S. Shames, J. Liu, B. Ding, A. Lopez-Chavez, F. Kabbinavar, W. Lin, A. Sandler, and S.V. Liu, for the IMpower133 Study Group. *N Engl J Med* 379;23 nejm.org December 6, 2018

**Conflitto di interessi:** F. Hoffmann-La Roche/Genentech ha sponsorizzato lo studio clinico IMpower133, ha fornito il farmaco in studio ed ha collaborato con gli autori nel disegno dello studio e nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati.

### **Confronto tra BEVZ92 e bevacizumab in combinazione con regimi FOLFOX o FOLFIRI come trattamento di prima linea per il tumore del colon-retto metastatico: uno studio multicentrico, open-label, randomizzato e controllato**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Un biosimilare è un farmaco molto simile nelle proprietà fisico-chimiche e biologiche ad un biologico già disponibile in commercio. L'interesse per i biosimilari è aumentato perché potrebbero fornire opzioni di trattamento efficaci e sicure a costi inferiori rispetto al farmaco di riferimento equivalente. L'approvazione di un biosimilare comporta gli stessi rigorosi standard di qualità, sicurezza ed efficacia che si applicano per qualsiasi altro farmaco biologico.

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante della classe IgG1 che si lega selettivamente con alta affinità a tutte le isoforme del VEGF umano. È stato approvato dalla FDA nel 2004 e dalla EMA nel 2005 come prima linea di trattamento per il carcinoma del colon-retto metastatico, in combinazione con la chemioterapia. L'efficacia del bevacizumab in combinazione con vari regimi chemioterapici nel cancro del colon-retto metastatico è supportata da diversi studi clinici, e l'uso di bevacizumab è ora lo standard terapeutico. Due dei più comuni regimi chemioterapici usati con bevacizumab sono la combinazione con fluorouracile, leucovorin e oxaliplatino (FOLFOX) o con fluorouracile, leucovorin e irinotecan (FOLFIRI). Il bevacizumab è stato in seguito approvato per l'uso in terapie combinate per trattare altri tumori, tra cui il carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico o ricorrente, il carcinoma a cellule renali metastatico, il glioblastoma multiforme, il cancro al seno metastatico, il carcinoma cervicale e ovarico epiteliale ricorrente, il cancro delle tube di Falloppio e per i tumori peritoneali.

BEVZ92 è un biosimilare di bevacizumab. Le due molecole hanno mostrato simili proprietà fisico-chimiche e funzionali negli studi in vitro e preclinici. In questo studio clinico è stato confrontato il profilo farmacocinetico, l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di BEVZ92 paragonato al bevacizumab come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma coloretale.

BEVZ92 è un biosimilare del bevacizumab sviluppato secondo le linee guida raccomandate per i biosimilari. Queste linee guida si focalizzano sugli attributi di qualità dei prodotti biosimilari sviluppati. BEVZ92 si è dimostrato simile al bevacizumab in un vasto numero di test valutanti le proprietà fisico-chimiche e le caratteristiche funzionali, anche in termini di struttura primaria, struttura di ordine superiore, attività biologica e affinità di legame con VEGF. In considerazione delle differenze minime riscontrate in vitro tra BEVZ92 ed il bevacizumab, il passo successivo è stato di confermare la somiglianza della farmacocinetica ed efficacia al prodotto originale, in assenza di significative differenze di sicurezza e immunogenicità.

È stato condotto uno studio randomizzato ed open-label presso 15 centri in Argentina, Brasile, India, Spagna e Ucraina. I pazienti eleggibili avevano un'età pari o superiore a 18 anni, e la diagnosi di carcinoma del colon-retto metastatico con almeno una lesione misurabile non

irradiata per cui era indicata la chemioterapia di prima linea. Inoltre, i pazienti dovevano presentare all'arruolamento uno score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pari o inferiore a 2, non avere ricevuto un precedente trattamento per malattia avanzata e presentare i marcatori epatici, renali e della coagulazione entro i limiti della norma. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) a BEVZ92 o al bevacizumab (5 mg/kg al giorno 1 di ciascun ciclo ogni 2 settimane) in combinazione con fluorouracile, leucovorin e oxaliplatino (FOLFOX) o fluorouracile, leucovorin e irinotecan (FOLFIRI). La randomizzazione è stata stratificata per regime chemioterapico utilizzato (FOLFOX vs FOLFIRI), precedente terapia adiuvante (si vs no), performance status ECOG (0-1 vs 2) e sito di studio.

L'endpoint primario valutato è stato l'area sotto la curva concentrazione-contro-tempo dopo una singola infusione (AUC 0-336 h) e allo steady state (AUC ss) considerato raggiunto al 7° ciclo nella popolazione valutabile che comprendeva tutti i pazienti trattati per i quali le misure di concentrazione sierica erano disponibili durante i primi sette cicli. La bioequivalenza è stata stabilita se gli IC al 90% del rapporto di BEVZ92 rispetto al bevacizumab per AUC 0-336 h ed AUC ss erano compresi nell'intervallo accettato comunemente dell'80-125%. Gli endpoint secondari includevano la risposta obiettiva, il beneficio clinico e la sopravvivenza libera da progressione nella popolazione intention-to-treat. Sono stati valutati inoltre l'immunogenicità ed i profili di sicurezza in tutti i pazienti trattati.

Questo studio clinico è stato completato anche nel follow-up ed è registrato su ClinicalTrials.gov come NCT02069704.

In totale 142 pazienti sono stati assegnati in modo casuale, 71 al gruppo BEVZ92 e 71 al gruppo di riferimento bevacizumab. Due partecipanti assegnati a BEVZ92 non hanno ricevuto alcun trattamento (uno ha ritirato il consenso, l'altro ha presentato un'occlusione intestinale grave prima di iniziare il trattamento), pertanto la popolazione trattata comprendeva 69 pazienti nel gruppo BEVZ92 e 71 nel gruppo bevacizumab. Il rapporto delle medie geometriche di AUC 0-336 h nel BEVZ92 rispetto al controllo era 99,4% (90% CI 90,5-109,0) e di AUCss era 100,0% (90,2-112,0). La risposta obiettiva (35 [49%] di 71 pazienti vs 40 [56%] di 71 pazienti), il beneficio clinico (62 [87%] vs 65 [92%]) e la sopravvivenza libera da progressione (mediana di 10,8 mesi [IC 95% 7,4-11,5] vs 11,1 mesi [95% CI 8,0-12,8]) erano simili nei gruppi trattati con BEVZ92 o bevacizumab.

Non sono state notate differenze rilevanti tra i profili di sicurezza dei due trattamenti. La neutropenia era il più comune evento avverso di grado 3 o 4, con valori simili nei due gruppi (osservato in 14 [20%] dei 69 pazienti trattati con BEVZ92 e 19 [27%] dei 71 pazienti trattati con bevacizumab). Sono stati riscontrati eventi avversi gravi in 19 (28%) pazienti nel gruppo BEVZ92 e 21 (30%) pazienti nel gruppo bevacizumab. Due pazienti sono deceduti a causa di eventi avversi gravi correlati alla terapia: una morte improvvisa nel gruppo trattato con BEVZ92 e una grave perforazione intestinale nel gruppo trattato con bevacizumab.

La comparsa di anticorpi anti-farmaco era bassa e simile in entrambi i gruppi di trattamento (due pazienti nel gruppo con BEVZ92 e uno nel gruppo con bevacizumab).

Il BEVZ92 ed il bevacizumab sono molto simili in termini di farmacocinetica, efficacia, immunogenicità, e sicurezza. Se usato allo stesso modo del prodotto di riferimento, il BEVZ92 dovrebbe produrre gli stessi vantaggi senza differenze di sicurezza, e potrebbe fornire un'alternativa economica per i pazienti con cancro coloretale metastatico.

Questo studio presenta alcune limitazioni. Per prima cosa è stato usato un design open label, perché l'aspetto differente delle due fiale di farmaco era facilmente distinguibile al momento della somministrazione. La natura dell'endpoint primario, ovvero la farmacocinetica dei due prodotti, ha permesso di evitare di utilizzare il doppio cieco e quindi la conoscenza del prodotto somministrato da parte dei medici non dovrebbe aver influito in alcun modo con i risultati di bioequivalenza. Sono stati invece mascherati per il personale coinvolto nell'analisi farmacocinetica gli input dei dati nel database ed il profilo di sicurezza per ridurre al minimo qualsiasi pregiudizio potenziale nel corso delle analisi. Altri potenziali svantaggi del design open-label, come problemi d'arruolamento e ritenzione dei partecipanti o segnalazione di pregiudizi sulla terapia utilizzata, non sembrano abbiano influenzato sullo studio in quanto i risultati erano simili in entrambi i gruppi. La dimensione del campione dello studio era adeguata alla valutazione dell'endpoint farmacocinetico primario, ma non sufficientemente

potente per mostrare differenze di efficacia. Tuttavia, i risultati dello studio in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità nei pazienti trattati con BEVZ92 in combinazione con FOLFOX o FOLFIRI erano simili a quelli dei pazienti trattati con bevacizumab di riferimento.

Lo sviluppo di biosimilari efficaci e sicuri fornisce al pubblico un maggiore accesso a cure che potrebbero abbassare i costi per l'assistenza sanitaria e migliorare l'accesso a farmaci salvavita in popolazioni economicamente svantaggiate. Per questo lo sviluppo di farmaci biosimilari è supportato dalle principali società di oncologia quali la ASCO (USA) e la ESMO (Europa).

Inoltre, l'arrivo di biosimilari faciliterà la ricerca di nuove combinazioni contribuendo a ridurre i costi dell'innovazione terapeutica. Bisogna sottolineare che BEVZ92 non è il primo biosimilare di bevacizumab approvato e che molti altri potenziali biosimilari arriveranno sul mercato nel prossimo futuro.

**Parole chiave:**

Bevacizumab, Biosimilari, Efficacia, Sicurezza, Studio Multicentrico.

**Conflitto di interessi:**

AP, CH, ADCG e SM sono dipendenti di mAbxience Research SL.

Tutti gli altri autori non hanno dichiarato alcun conflitto di interessi.

**Riferimenti bibliografici:**

Romera A, Peredpaya S, Shparyk Y, Bondarenko I, Mendonça Bariani G, Abdalla KC, Roca E, Franke F, Melo Cruz F, Ramesh A, Ostwal V, Shah P, Rahuman SA, Paravisini A, Huerga C, Del Campo García A, Millán S.

Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial.

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec;3(12):845-855. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30269-3. Epub 2018 Sep 24.

**Effetti del pantoprazolo in pazienti a rischio di sanguinamento gastrointestinale in un'unità di terapia intensiva: risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato**

*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

I pazienti degenti in unità di terapia intensiva (UTI) sono a rischio di sanguinamento gastrointestinale ed i fattori di rischio sono rappresentati dalla ventilazione meccanica, coagulopatia ed insufficienza renale ed epatica. Per prevenire il rischio di sanguinamento in tali pazienti nelle UTI, viene spesso impiegata una terapia profilattica e gli inibitori di pompa protonica sono i farmaci più comunemente utilizzati, anche se in maniera off-label. Le evidenze a supporto di ciò sono ad oggi limitate. I rischi correlati a questa classe di farmaci, quali infezioni da Clostridium difficile, polmonite ed ischemia cardiaca, controbilanciano i suoi potenziali benefici.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio clinico (Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit, SUP-ICU) al fine di valutare gli effetti dell'inibitore pantoprazolo in pazienti adulti che erano ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale nelle UTI. E' stato ipotizzato che in tali pazienti il pantoprazolo fosse associato ad un minor rischio di infezioni nosocomiali ed ischemia miocardica rispetto al placebo.

I pazienti sono stati reclutati e randomizzati tra il 4 gennaio 2016 ed il 22 ottobre 2017 in 33 UTI della Danimarca, Finlandia, Olanda, Norvegia, Svizzera e Regno Unito. Lo studio multicentrico, stratificato, in cieco, controllato con placebo e a gruppi di studio paralleli consisteva in una visita di screening e, se eleggibili, i pazienti erano randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 pantoprazolo (40 mg sciolti in 10 ml di sodio cloruro allo 0.9%) o placebo (sciolto in 10 ml di sodio cloruro allo 0.9%), come singolo bolo giornaliero dalla randomizzazione fino alla dimissione dalla UTI o al decesso, per un massimo di 90 giorni. Analisi *ad interim* sono state pianificate allorché 1675 e 2500 pazienti fossero stati monitorati per 90 giorni.

Sono stati selezionati pazienti di età superiore a 18 anni ammessi presso le UTI per una condizione acuta e con almeno un fattore di rischio per emorragia gastrointestinale clinicamente rilevante, tra cui shock, uso di anticoagulanti, terapia renale sostitutiva, ventilazione meccanica e storia di patologia epatica o altro quadro anche in corso di coagulopatia. I pazienti erano esclusi per ragioni mediche, se seguivano una terapia giornaliera con antiacidi o se non rilasciavano il consenso informato.

L'outcome primario era il decesso a 90 giorni dalla randomizzazione; gli outcome secondari erano: eventi clinicamente rilevanti nelle UTI (emorragia gastrointestinale, polmonite di nuova insorgenza, infezione da *Clostridium difficile* o ischemia miocardica acuta); emorragia gastrointestinale clinicamente importante nelle UTI (nelle 24 ore dall'emorragia, in assenza di altre cause, almeno una delle quattro caratteristiche: riduzione spontanea della pressione sistolica, della pressione arteriosa media o diastolica  $\geq 20$  mmHg; inizio del trattamento con un vasocostrittore o un incremento del 20% nella dose del vasocostrittore; una riduzione dei livelli emoglobina di almeno 2 g/dL; trasfusione di due o più unità di globuli rossi concentrati); eventi infettivi nelle UTI (polmonite di nuova insorgenza o infezione da *C. difficile*); reazioni avverse gravi nelle UTI; percentuali di giorni di sopravvivenza senza l'uso di supporti esterni (ventilazione meccanica, supporto circolatorio meccanico o terapia renale sostitutiva) entro 90 giorni.

E' stato stimato che un campione di 3350 pazienti erano necessari per fornire una potenza allo studio del 90% al fine di rilevare una differenza di 5 punti percentuali nella mortalità a 90 giorni, corrispondente ad una differenza del 20% del rischio relativo (RR), assumendo che la mortalità a 90 giorni al basale fosse del 25%. L'analisi primaria è stata condotta sulla popolazione *intention-to-treat*, ossia tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione ad eccezione dei 59 pazienti esclusi dopo randomizzazione; 7 che non avevano fornito il consenso al trattamento dei dati e 52 pazienti esclusi immediatamente dopo la randomizzazione. Nella popolazione *pre-protocol* sono stati esclusi i pazienti con uno o più importanti violazioni del protocollo. L'outcome primario è stato valutato nella popolazione *pre-protocol* e nei sottogruppi pre-specificati definiti in base alla presenza o assenza di qualsiasi storia di patologia epatica, coagulopatia pregressa o in corso, tipologia di accesso all'UTI (medica o chirurgica), presenza o assenza di shock, ventilazione meccanica o un valore di *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II\*  $> 53$  o  $\leq 53$  al basale.

Nel periodo considerato, sono stati arruolati nello studio 3298 pazienti; 1645 sono stati randomizzati a ricevere pantoprazolo e 1653 placebo. Sono stati ottenuti dati di sopravvivenza a 90 giorni per 3282 pazienti (99,5%; 1642 nel gruppo pantoprazolo e 1640 nel gruppo placebo). Le caratteristiche dei pazienti al basale erano simili tra i due gruppi, ad eccezione per patologia polmonare cronica, coagulopatia e chirurgia d'urgenza.

Durante il periodo di follow-up, i pazienti di ogni gruppo permanevano nell'UTI in media per 6 giorni dopo la randomizzazione (intervallo interquartile: 4-11) e ricevevano il farmaco in studio in media per 4 giorni (intervallo interquartile: 2-9); 274 dei 1644 pazienti (16,7%) nel gruppo pantoprazolo e 319 dei 1647 pazienti (19,4%) nel gruppo placebo hanno sospeso il trattamento. Le violazioni al protocollo si sono verificate per 46 pazienti (2,8%) nel gruppo pantoprazolo e per 43 pazienti (2,6%) nel gruppo placebo. A 90 giorni dalla randomizzazione, 510 di 1642 pazienti (31,1%) nel gruppo pantoprazolo e 499 di 1640 (30,4%) nel gruppo placebo sono deceduti (RR=1,02; IC95%:0,91-1,13; P=0,76). I risultati erano simili nell'analisi aggiustata per i fattori di rischio al basale e nella popolazione per-protocol. Nelle analisi per sottogruppo, vi era un'eterogeneità negli effetti del pantoprazolo in confronto al placebo sulla mortalità a 90 giorni tra i pazienti con o senza patologia epatica, storia di coagulopatia, shock e ventilazione meccanica o tra i pazienti con differenti tipi di accesso all'UTI e differenti valori al basale della scala SAPS II. Un totale di 360 (21,9%) su 1644 pazienti nel gruppo pantoprazolo e 372 (22,6%) su 1647 nel gruppo placebo hanno manifestato uno o più eventi clinicamente importanti nelle UTI (RR=0,96; IC 95%:0,83-1,11). Nel gruppo pantoprazolo, 41 pazienti (2,5%) hanno presentato emorragia gastrointestinale rispetto a 69 (4,2%) pazienti del gruppo placebo. La percentuale di pazienti in ciascun gruppo con outcome secondario o singoli componenti dell'outcome composito era simile tra i due gruppi.

I risultati dello studio suggeriscono che tra i pazienti ricoverati nelle UTI che erano ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale, la mortalità a 90 giorni, nonché la percentuale di giorni di sopravvivenza senza l'uso di supporti esterni, il numero di pazienti con eventi avversi

di tipi infettivo e gravi erano simili sia in caso di trattamento con pantoprazolo che con placebo. Un numero molto scarso di pazienti nel gruppo pantoprazolo rispetto al placebo ha manifestato emorragie gastrointestinali nelle UTI.

I risultati di tale studio non confermano i dati degli studi osservazionali, secondo i quali vi è un maggior rischio di complicanze infettive o ischemia miocardica nei pazienti assuntori di inibitori di pompa protonica. Punti di forza di tale studio sono l'ampio campione e la varietà di UTI e paesi coinvolti. Il protocollo di studio è di tipo pragmatico, per cui è stata garantita la pratica clinica di routine ad eccezione dell'uso preventivo di soppressori dell'acidità gastrica. Limiti dello studio sono, invece, la mancata valutazione di altri interventi medici e la limitata potenza dello studio al fine di rilevare differenze in termini di misure di esito; inoltre, l'assenza di segnalazioni di eventi avversi gravi suggerisce una evidente sottosegnalazione. In aggiunta, poiché non è stato eseguito un esame endoscopico per diagnosticare la fonte del sanguinamento, non è stato possibile distinguere le ulcere da stress rispetto ad altre cause di emorragie gastrointestinali. In conclusione, non è stata riscontrata alcuna differenza tra i pazienti al alto rischio di sanguinamento gastrointestinale trattati con pantoprazolo o placebo in termini di mortalità a 90 giorni o di eventi avversi clinicamente rilevanti.

**Parole chiave:** pantoprazolo, emorragia gastrointestinale, mortalità, terapia intensiva, studio clinico

**Note**

\* *Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II* è un sistema di punteggio per stabilire la gravità della patologia nei pazienti in condizioni critiche ed è moderatamente accurato nel predire la sopravvivenza individuale. Tale scala si basa su 17 variabili e può raggiungere un totale compreso tra 0 e 163, con valori maggiori che indicano una maggiore gravità della malattia.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato da Innovation Fund Denmark (4108-00011A), Rigshospitalet, Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Ehrenreich's Foundation, the Aase and Ejnar Danielsens Foundation, the Danish Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, the Danish Medical Association, and the European Society of Intensive Care Medicine. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende.

**Riferimento bibliografico:**

Krag M et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2199-2208.

---

---

## 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),
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) 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@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](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.